

DARSTELLUNG VON TRYPANOCIDEN DIAMIDINEN
DES ANILINO - BENZOTRIAZOLS UND
-BENZOTHIAZOLS SOWIE VON IN 2-STELLUNG
SUBSTITUIERTEN BENZIMIDAZOLVERBINDUNGEN

von
Gerhard Schäfer
aus
Themar / Thür.

1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

**DARSTELLUNG VON TRYPANOCIDEN DIAMIDINEN
DES ANILINO - BENZOTRIAZOLS UND
-BENZOTHIAZOLS SOWIE VON IN 2-STELLUNG
SUBSTITUIERTEN BENZIMIDAZOLVERBINDUNGEN**

Den Naturwissenschaftlichen Fachbereichen
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt
von
Gerhard Schäfer
aus
Themar / Thür.

Als Dissertation genehmigt von den
Naturwissenschaftlichen Fachbereichen der Universität
Erlangen-Nürnberg



Tag der mündlichen Prüfung : 25. Mai 1977

Vorsitzender der
Promotionskommission : Professor Dr. E. Schweizer

Erstberichterstatter : Professor Dr. O. Dann

Zweitberichterstatter : Professor Dr. H. Hofmann

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 1972 bis Dezember 1976 im Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Lehrstuhl für Angewandte Chemie, der Universität Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. O. Dann, danke ich sehr herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit, sein stets förderndes Interesse an ihrem Fortgang und für viele wertvolle Ratschläge bei ihrer Durchführung.

INHALTSVERZEICHNIS

Zusammenfassung	1
1. <u>Theoretischer Teil</u>	3
1.1. Einleitung	3
1.2. Entdeckung und Weiterentwicklung der Diamidine	3
1.3. Struktur-Wirkungsbeziehungen bei heterocyclischen Diamidinen	7
2. <u>Chemisch-theoretischer Teil</u>	12
2.1. Anilinobenzotriazole	12
Formelschema 1	
2.2. 2-Anilinobenzothiazole	23
Formelschema 2	
2.3. 2-Phenoxybenzimidazole	27
Formelschema 3	
2.4. 2-Phenylthiobenzimidazole	29
Formelschema 4	
2.5. 2-Anilinobenzimidazole	32
Formelschema 5	
2.6. 2-Phenylpyrazolo [1, 5-a] benzimidazole	34
Formelschema 6	
2.7. Erfolglose Versuche zur Herstellung von 5-(2-Benzimidazolylamino)-2-anilinobenzimidazolen	37
Formelschema 7	
2.8. Einführung der Amidino-Gruppe	40
3. <u>Experimenteller Teil</u>	41
3.1. Allgemeine Angaben	41

3.2.	Anilinobenzotriazole	45
	5-Brombenzotriazol (1)	45
	Umsetzung von 5-Brombenzotriazol (1) mit Hydroxyl- amin-O-sulfonsäure zu 1- und 2- sowie 3- Amino-5- brombenzotriazol	45
	1-Amino-5-brombenzotriazol (2)	46
	Mesoxalsäurediäthylester-4-brom-2-nitrophenyl- hydrazon (5a)	47
	Mesoxalsäurediäthylester-2-amino-4-bromphenyl- hydrazon (5b)	48
	Diäthylmesoxyliden-1-amino-5-brombenzotriazol (6)	49
	Hydrolyse von (6) zu 1-Amino-5-brombenzotriazol (2) ...	50
	2- und 3-Amino-5-brombenzotriazol (3) und (4)	50
	5-Brom-1-(4-cyanoanilino)-benzotriazol (7a)	51
	5-Brom-2- und 3-(4-cyanoanilino)-benzotriazol (8a)	52
	5-Cyano-1-(4-cyanoanilino)-benzotriazol (7b)	53
	5-Cyano-2- und 3-(4-cyanoanilino)-benzotriazol (8b)	54
	5-Amidino-1-(4-amidinoanilino)-benzotriazol- dihydrochlorid (7c)	55
	5-Amidino-2- und 3-(4-amidinoanilino)-benzotriazol- dihydrochlorid (8c)	56
3.3.	2-Anilinobenzothiazole	57
	4-Acetaminobenzonitril (9)	57
	4-Aminobenzonitril (10)	58
	6-Cyano-2-(4-cyanoanilino)-benzothiazol (11a)	58
	6-Amidino-2-(4-amidinoanilino)-benzothiazol- dihydrochlorid (11b)	59
3.4.	2-Phenoxybenzimidazole	60
	5-Cyano-2-(4-cyanophenoxy)-benzimidazol (12a)	60
	5-Amidino-2-(4-amidinophenoxy)-benzimidazol- dihydrochlorid (12b)	61

3. 5.	2-Phenylthiobenzimidazole	63
	4, 4'-Dicyanodiphenyldisulfid (13)	63
	5-Cyano-2-thiobenzimidazol (14)	64
	5-Brom-2-(4-bromphenylthio)-benzimidazol (15a)	64
	5-Cyano-2-(4-cyanophenylthio)-benzimidazol (15b)	65
	5-Cyano-2-(4-cyanophenylthio)-benzimidazol-S, S- dioxid (16a)	66
	5-Amidino-2-(4-amidinophenylthio)-benzimidazol- dihydrochlorid (15c)	67
	5-Amidino-2-(4-amidinophenylthio)-benzimidazol-S, S- dioxid-diacetat (16b)	68
3. 6.	2-Anilinobenzimidazole	68
	5-Nitrobenzimidazolin-2-on (17)	68
	2-Chlor-5-nitrobenzimidazol (18)	69
	2-(4-Cyanoanilino)-5-nitrobenzimidazol (19a)	70
	5-Amino-2-(4-cyanoanilino)-benzimidazol (19b)	71
	2-(4-Amidinoanilino)-5-aminobenzimidazol- trihydrochlorid (19c)	72
	5-Amino-2-[4-(2-imidazoliny)-anilino]-benzimidazol- dihydrochlorid (19d)	73
	2-(4-Cyanoanilino)-5-guanidinobenzimidazol (19e)	74
	2-(4-Amidinoanilino)-5-guanidinobenzimidazol- trihydrochlorid (19f)	75
3. 7.	2-Phenylpyrazolo[1, 5-a] benzimidazole	76
	1-(4-Brom-2-nitrophenyl)-3-(4-bromphenyl)- pyrazol-5-on (20a)	76
	1-(2-Amino-4-bromphenyl)-3-(4-bromphenyl)- pyrazol-5-on (20b)	77
	6-Brom-2-(4-bromphenyl)-pyrazolo[1, 5-a] - benzimidazol (21a)	78

6-Cyano-2-(4-cyanophenyl)-pyrazolo[1,5-a] benzimidazol (21b)	78
6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-pyrazolo[1,5-a] -benzimidazol-dihydrochlorid (21c)	79
3.8. Erfolgreiche Versuche zur Herstellung von	
5-(2-Benzimidazolylamino)-2-anilinobenzimidazolen	80
2-(4-Cyanoanilino)-5-formaminobenzimidazol (22)	80
2-(4-Cyanoanilino)-5-benzimidazolylisocyanidchlorid (23)	81
2-(4-Cyanoanilino)-5-isothiocyanatobenzimidazol (24)	82
N-(2-Amino-5-cyanophenyl)-N'-[2-(4-cyanoanilino)-5-benzimidazolyl]-thioharnstoff (25)	82
Erfolgreiche Versuche zur Herstellung von	
5-(5-Cyano-2-benzimidazolylamino)-2-(4-cyanoanilino)-benzimidazol	83
<u>Literaturverzeichnis</u>	86
Lebenslauf	

ooOoo

ZUSAMMENFASSUNG

Durch Aminierung von 5-Brombenzotriazol (1) mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure erhielt man nebeneinander 1- und 2- sowie 3-Amino-5-brombenzotriazol. Das zunächst angestrebte 2-Amino-5-brombenzotriazol (3) konnte in präparativem Maßstab nicht von 3-Amino-5-brombenzotriazol abgetrennt werden, während sich das basischere 1-Amino-5-brombenzotriazol (2) leicht von den anderen Isomeren trennen ließ.

Dessen Arylierung mit 4-Fluorbenzonitril ergab 5-Brom-1-(4-cyanoanilino)-benzotriazol (7a), das Gemisch von (3) und (4) wurde in der gleichen Weise zu 5-Brom-2- und 3-(4-cyanoanilino)-benzotriazol (8a) aryliert. Beim folgenden Nitrilaustausch erhielt man 5-Cyano-1-(4-cyanoanilino)-benzotriazol (7b) sowie 5-Cyano-2- und 3-(4-cyanoanilino)-benzotriazol (8b), die nach P i n n e r zu den Diamidinen (7c) und (8c) umgesetzt wurden.

Das durch Ringschluß von N,N'-Bis-(4-cyanophenyl)-thioharnstoff mit Brom erhaltene, literaturbekannte 6-Cyano-2-(4-cyanoanilino)-benzothiazol (11a) wurde zu 6-Amidino-2-(4-amidinoanilino)-benzothiazol (11b) umgewandelt.

5-Amidino-2-(4-amidinophenoxy)-benzimidazol (12b) konnte aus dem entsprechenden Dinitril (12a) synthetisiert werden, das aus dem von W i l h e l m erstmals dargestellten 2-Chlor-5-cyanobenzimidazol mit 4-Hydroxybenzonitril in Dimethylsulfoxid unter Zusatz von Kalium-t-butoxid in der Art einer Williamson-Synthese dargestellt wurde.

Aus 5-Cyano-2-(4-cyanophenylthio)-benzimidazol (15b) wurde das Diamidin (15c) erhalten. (15b) wurde seinerseits durch Umsetzung von 2-Chlor-5-cyanobenzimidazol mit 4,4'-Dicyanodiphenyldisulfid (13) in alkalischer Lösung gewonnen, wobei das Disulfid im Reaktionsgemisch mit Glukose zu dem oxidationsempfindlichen 4-Cyanothiophenol

reduziert wurde.

Oxidation von (15b) mit Wasserstoffperoxid in Eisessig ergab 5-Cyano-2-(4-cyanophenylthio)-benzimidazol-S,S-dioxid (16a), dessen Diiminöther sich bei der Reaktion nach P i n n e r in ammoniakgesättigtem absol. Äthanol zersetzte.

Jedoch konnte 5-Amidino-2-(4-amidinophenylthio)-benzimidazol-S,S-dioxid (16b) als schwerlösliches Diacetat aus 5-Amidino-2-(4-amidinophenylthio)-benzimidazol-dihydrochlorid (15c) durch

Oxidation mit Wasserstoffperoxid in Eisessig gewonnen werden.

Nach W i l h e l m wurde aus 2-Chlor-5-nitrobenzimidazol (18) und 4-Aminobenzonitril (10) in wäßriger, schwach salzsaurer Lösung 2-(4-Cyanoanilino)-5-nitrobenzimidazol (19a) dargestellt, dessen Reduktion mit Zinn(II)-chlorid 5-Amino-2-(4-cyanoanilino)-benzimidazol (19b) ergab. Aus (19b) wurde 2-(4-Amidinoanilino)-5-aminobenzimidazol (19c) sowie 5-Amino-2-[4-(2-imidazoliny)-anilino]-benzimidazol (19d) erhalten.

Durch Guanylieung von (19b) erhielt man 2-(4-Cyanoanilino)-5-guanidinobenzimidazol (19e), das zu 2-(4-Amidinoanilino)-5-guanidinobenzimidazol (19f) umgesetzt wurde.

Das aus 4-Brom-2-nitrophenylhydrazin und 4-Brombenzoylessigester erhaltene 1-(4-Brom-2-nitrophenyl)-3-(4-bromphenyl)-pyrazol-5-on (20a) wurde mit Hydrazinhydrat und Raney-Nickel reduziert und die Aminoverbindung (20b) in Eisessig zu 6-Brom-2-(4-bromphenyl)-pyrazolo[1,5-a]benzimidazol (21a) cyclisiert. Über die durch Nitrilaustausch dargestellte Dicyanoverbindung (21b) erhielt man nach P i n n e r 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-pyrazolo[1,5-a]benzimidazol (21c).

1. THEORETISCHER TEIL

1. 1. Einleitung

Die durch den Stich der zur Gattung *Glossina* gehörenden Tse-tse-Fliege übertragene Schlafkrankheit stellt in weiten Teilen Afrikas auch heute noch ein medizinisches Problem dar. Neben der durch *T. rhodesiense* und *T. gambiense* verursachten menschlichen Schlafkrankheit werden besonders Rinder durch *T. congolense* und *T. vivax* befallen, was zu großen wirtschaftlichen Verlusten in den verseuchten Gebieten führt ^{1, 2, 3)}.

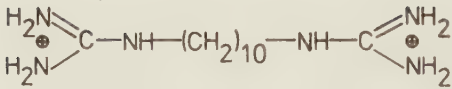
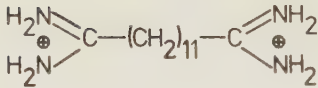
1. 2. Entdeckung und Weiterentwicklung der Diamidine

Zur Einführung der Diamidine in die Therapie der afrikanischen Trypanosomiasis kam es durch die Beobachtung von K. S c h e r n und R. Artagaveytia - Allende ⁴⁾ sowie N. und H. v. J a n c s o ⁵⁾, daß das blutzuckersenkende Synthalin ^(R), 1,10-Diguanidinodecan (Formelübersicht 1), eine gute trypanocide Wirksamkeit besitzt. Neben der Schädigung der Trypanosomen durch das verminderte Glukoseangebot im Blut vermutete K. S c h e r n ⁴⁾ auch eine direkte toxische Wirkung auf Trypanosomen, da Insulin keinerlei trypanocide Wirksamkeit zeigte, und die trypanociden Konzentrationen erheblich unter denjenigen lagen, die für eine Senkung des Blutzuckerspiegels nötig sind.

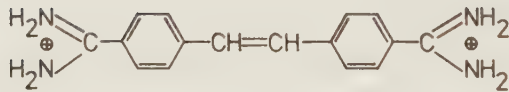
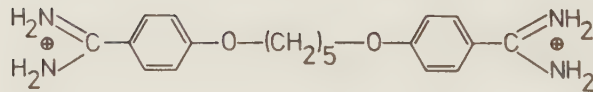
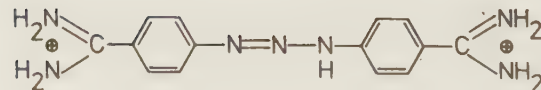
Diese Vermutung konnte durch E.M. L o u r i e und W. Y o r k e ⁶⁾ bestätigt werden.

Wenig später wurde von H. K i n g, E.M. L o u r i e und W. Y o r k e ⁷⁾ gefunden, daß aliphatische α, ω -Diamidinoverbindungen eine größere trypanocide Wirksamkeit als die entsprechenden Diguanidinoderivate zeigten. Dabei erwies sich 1,11-Diamidinoundecan (Formelübersicht 1) als am besten wirksam.

Formelübersicht 1

Synthalin^(R)

1,11-Diamidinoundecan

Stilbamidin^(R)Pentamidin^(R)Berenil^(R)

Diese Erkenntnisse führten in der Folgezeit zu einer intensiven Suche nach neuen trypanociden Verbindungen, wobei man fand, daß aromatische Diamidine den aliphatischen deutlich überlegen waren. Die Amidinogruppe mußte direkt in 4-Stellung an einen Benzolring gebunden und durfte nicht substituiert sein. Einen wesentlichen Einfluß hatte die Struktur der "Brücke" zwischen beiden Benzolringen.

Die Firma MAY & BAKER Ltd. brachte 1939 das stark trypanocide Stilbamidin^(R) 8), trans-4,4'-Diamidinostilben, und 1942 das Pentamidin^(R) 9), 1,5-Bis-(4-amidinophenoxy)-pentan (Formelübersicht 1), auf den Markt. Beide Diamidine sind zur Behandlung der menschlichen Trypanosomiasis geeignet, stellten sich aber als kaum wirksam gegen das rinderpathogene *T. congolense* heraus.

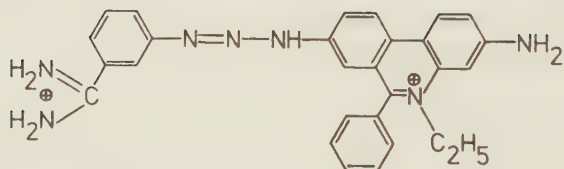
1955 wurde von H. J e n s c h¹⁰⁾ in den Farbwerken HOECHST ein Diamidin dargestellt, das sich auch gegen *T. congolense* und *T. vivax* ausgezeichnet bewährte. Es handelte sich um das Berenil^(R), 1,3-Bis-(4-amidinophenyl)-triazin (Formelübersicht 1), bei dem die beiden aromatischen Ringe durch eine Triazin-Brücke miteinander verbunden sind.

Die Kombination des von der Firma BOOTS, England, entwickelten, gegen *T. congolense* wirksamen Ethidium^(R) 11), 3,8-Diamino-5-äthyl-6-phenylphenanthridiniumbromid, mit Berenil^(R) führte zu Samorin^(R) 12, 13), 8-(3-Amidinophenyl-diazoamino)-3-amino-5-äthyl-6-phenylphenanthridiniumchlorid-hydrochlorid (Formelübersicht 2). Es zeigte höchste Wirksamkeit gegen *T. congolense* und hatte gute prophylaktische Eigenschaften.

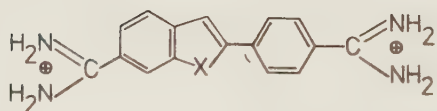
Beim Stilbamidin^(R) beobachtete man, daß es unter Lichteinwirkung dimerisierte und sich von der wirksamen trans-Form in die praktisch unwirksame cis-Form¹⁴⁾ des Stilbens umlagerte. Aufgrund dieser Tatsache machte A. J. H e n r y¹⁵⁾ den Vorschlag, die trans-Form des Stilbamidins durch einen "Bügel" zu fixieren, indem man das 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-inden darstellen sollte.

Erst 1970 griffen O. D a n n und Mitarb.¹⁷⁾ die Idee von Henry

Formelübersicht 2

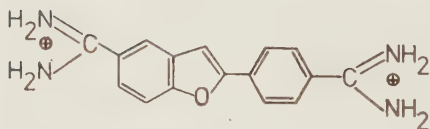


Samorin^(R)



X = S : 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-benzo[b]thiophen

X = NH : 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-indol



5-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-benzo[b]furan

als Arbeitshypothese auf, als sie die trans-Form des Stilbamidins durch Ringschluß über eine Schwefelbrücke zum 6-Amidino-2-(4-aminophenyl)-benzo[b]thiophen festlegten. Diese Verbindung zeigte eine starke Wirkung gegen T. gambiense, eine geringe gegen T. congolense¹⁷⁾. Der isostere Ersatz von -S- durch -O- und -NH- ergab ebenfalls Verbindungen von hoher Wirksamkeit, beim 5-Amidino-2-(4-aminophenyl)-benzo[b]furan gegen T. rhodesiense und T. gambiense, beim 6-Amidino-2-(4-aminophenyl)-indol gegen T. congolense^{18, 19)} (Formelübersicht 2).

1.3. Struktur-Wirkungsbeziehungen bei heterocyclischen Diamidinen

Besonders erwünscht sind Verbindungen, die eine starke Wirksamkeit gegen T. congolense besitzen, da diese sich auch zur Behandlung von T. gambiense und rhodesiense eignen, während umgekehrt gegen T. gambiense oder rhodesiense hochwirksame Verbindungen häufig gegen T. congol. wenig wirksam sind.

J.D. Bower, F.F. Stephens und D.G. Wibberley¹⁶⁾ stellten 1950 Diamidine des 2-Phenylbenzimidazols, -benzoxazols und -benzothiazols her, wobei das Benzimidazolderivat die größte Wirksamkeit gegen T. congolense zeigte. Diese Überlegenheit des Stickstoffs gegenüber Sauerstoff und Schwefel im Heterocyclus zeigte sich auch bei den im hiesigen Arbeitskreis dargestellten Diamidinen des 2-Phenylindols¹⁸⁾, 2-Phenylbenzotriazols und 2-Phenylindazols²²⁾, wobei die Wirksamkeit in dieser Reihenfolge fällt.

Die Einführung einer weiteren NH-Gruppierung in diese Verbindungen sollte zu einer Wirkungssteigerung führen. In dem von E. Walkenhorst²¹⁾ dargestellten 5-Amidino-2-(4-amidinoanilino)-benzimidazol konnte diese Arbeitshypothese bestätigt werden.

Am 2-Phenylindol gelang die Einführung der "Imino-Einschiebung" nicht, und am 2-Phenylindazol wurde sie nicht durchgeführt, da sich keine Synthesemöglichkeit anbot. Als nächst aussichtsreiche Verbin-

dung zur Einführung einer Imino-Einschiebung bot sich das 2-Phenylbenzotriazol an, was zum 5-Amidino-2-(4-amidinoanilino)-benzotriazol führen sollte. Es gelang mir jedoch nicht, das gewünschte Produkt rein darzustellen. Stattdessen fiel als Hauptprodukt 5-Amidino-1-(4-amidinoanilino)-benzotriazol (7c) an, während das 2-Isomere nur zusammen mit dem 3-Isomeren dargestellt werden konnte. Erwartungsgemäß zeigte das Diamidin des 1-Isomeren lediglich eine recht gute Wirksamkeit gegen *T. rhod.* und *cong.* Eine vermutete Wirkung gegen *Babesia rodhaini* konnte nicht bestätigt werden. 5-Amidino-2- und 3-(4-amidinoanilino)-benzotriazol (oc) zeigte etwa die gleiche Wirksamkeit.

Weiterhin sollte die Imino-Einschiebung beim 2-Phenylbenzothiazol¹⁶⁾ studiert werden. Das dargestellte 6-Amidino-2-(4-amidinoanilino)-benzothiazol (11b) zeigte eine sehr gute Wirkung gegen *T. rhod.* und war auch gegen *T. cong.* noch recht gut wirksam. Das bestätigt die oben erwähnte Theorie, da man das Benzothiazol als eine Verbindung betrachten kann, in der die NH-Gruppe des Benzimidazols isoster durch Schwefel ersetzt ist.

Im Arbeitskreis von H. L o e w e- und J. U r b a n i e t z^{23, 24, 25)} bei den Farbwerken HOECHST wurde festgestellt, daß durch eine Amidinophenoxygruppe erweiterte Diamidine neben einer guten Wirkung gegen Trypanosomen auch eine verbesserte Hemmwirkung bei Leishmanien zeigten. H. F i c k²⁶⁾ nahm eine Phenoxyerweiterung am 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-indol¹⁸⁾ vor, D. Z e h²⁷⁾ ersetzte an der gleichen Verbindung die Phenoxygruppe durch eine Phenoxyäthoxygruppe und C. W i l h e l m²⁸⁾ erweiterte das Diamidin des 2-Anilino-benzimidazols²¹⁾ mit einer Phenoxy- und einer Phenoxyäthoxygruppe, was bereits von Walkenhorst²¹⁾ versucht worden war. Neben recht guter trypanocider Aktivität zeigten sämtliche Verbindungen bakteriostatische Eigenschaften.

Interessant war nun zu erfahren, welches Wirkungsspektrum der isostere Ersatz der NH-Gruppe im 2-Anilinobenzimidazol durch Sauerstoff und Schwefel bringen würde. Aus diesem Grund wurde das 5-Ami-

dinò-2-(4-amidinophenoxy)-benzimidazol (12b) dargestellt. Gegen T. rhod. war es gut wirksam, gegen T. cong. dagegen praktisch unwirksam.

Die entsprechende Schwefelverbindung liegt im 5-Amidino-2-(4-amidinophenylthio)-benzimidazol (15c) vor. Die leichte Oxidierbarkeit des Thioäthers zum Sulfon wurde zur Darstellung des 5-Amidino-2-(4-amidinophenylthio)-benzimidazol-S,S-dioxid (16b) ausgenutzt. Das Diamidin des Thioäthers (15c) war gegen T. rhod. schwach, gegen T. cong. nahezu unwirksam.

Wie schon bei den Diamidinen des 2-Phenylbenzo[b]thiophen-1,1-dioxids, die gegenüber den nicht oxidierten Verbindungen dieses Typs eine erniedrigte trypanocide Wirksamkeit aufwiesen¹⁷⁾, zeigte auch das Sulfon (16b) eine mäßige Wirkung gegen T. rhod., gegen T. cong. war es unwirksam.

Obwohl für die Wirkungsweise der Diamidine eine Vielzahl von Theorien und Einzelbeobachtungen²⁹⁾ existiert, herrscht über den letztlich trypanociden Effekt noch immer Unklarheit. Summarisch kann man feststellen, daß die Synthesen von DNA, RNA, Phospholipiden und Proteinen gehemmt werden^{30, 31)}, da die Diamidine bei physiologischen pH-Werten als Bis-Kationen vorliegen und somit eine starke Affinität zu anionischen Strukturen besitzen. Erwiesen ist der inhibitorische Effekt von Diamidinen auf spezielle, Lysin- und Arginin-spezifische Serin-Proteinasen^{32, 33)}. Einen Beitrag zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus könnten möglicherweise unsymmetrisch substituierte, biskationische Verbindungen leisten, wobei aber Amidinogruppen für die trypanocide Wirksamkeit spezifisch zu sein scheinen und sich nicht durch andere kationische Gruppen ersetzen lassen³⁴⁾. Ersetzt man im 5-Amidino-2-(4-amidinoanilino)-benzimidazol²¹⁾ die Amidinogruppe in 5-Stellung des heterocyclischen Ring-systems durch eine Guanidinogruppe, erhält man mit dem 2-(4-Amidinoanilino)-5-guanidino-benzimidazol (19f) eine solche unsymmetrisch substituierte Verbindung. Sie zeigte eine sehr gute Aktivität gegen

T. rhod. und eine geringe gegen T. cong.

In der gleichen Grundverbindung wurde weiterhin statt der Amidino-
gruppe in 5-Stellung eine Aminogruppe eingeführt. Gleichzeitig wurde
im resultierenden 2-(4-Amidinoanilino)-5-aminobenzimidazol (19c)
die Amidinogruppe in 4-Stellung des Phenylringes durch eine Imida-
zolinylgruppierung (19d) ersetzt. (19c) zeigte gegen T. rhod. eine
schwache Aktivität, (19d) war nahezu wirkungslos. Die Beobachtung,
daß beim Austausch der Amidino- gegen die Imidazolinylgruppe immer
eine Abschwächung der trypanociden Eigenschaften eintritt, konnte bis-
her bei allen im hiesigen Arbeitskreis dargestellten Imidazolinylver-
bindungen gemacht werden.

Es ist eine alte Erfahrungsregel, daß in manchen Fällen durch Ver-
größerung von Molekülen eine erhöhte chemotherapeutische Aktivität
erreicht wird ³⁴⁾, eine Tatsache, die besonders bei der Entwicklung
des Germanin ^(R) 35) deutlich wurde. Mit diesem Präparat war
erstmal ein brauchbares Arzneimittel gegen Trypanosomen-Infektionen
gefunden worden. Es erschien daher aussichtsreich, das gut wirksame
Diamidin des 2-Anilinobenzimidazols ²¹⁾ durch Anfügung eines wei-
teren Benzimidazol-Moleküls zu vergrößern, wobei die Anfügung in
5-Stellung des Anilinobenzimidazols über eine -NH-Brücke erfolgen
sollte. Derartige Moleküle sind - allerdings ohne die Imino-Ein-
schiebung in 2- und 5-Stellung - in großer Anzahl von H.

L o e w e ^{36, 20)} synthetisiert worden. Die dargestellten 2-(2-Phenyl-
6-benzimidazolyl)-benzimidazole wiesen eine ausgeprägte chemothera-
peutische Aktivität besonders gegen Filarien auf ³⁷⁾.

In Analogie dazu erwartete man vom 5-(5-Amidino-2-benzimidazolyl-
amino)-2-(4-amidinoanilino)-benzimidazol eine mindestens ebensogute
Wirkung wie bei der "Muttersubstanz", 2-Anilinobenzimidazol.

Leider konnte diese Verbindung in den von mir durchgeführten Versuchen
nicht dargestellt werden.

Die bisher besprochenen Diamidine betreffen im wesentlichen Verbin-
dungen, die drei Ringe in zwei isolierten Ringsystemen enthalten. Es
war daher die Frage, wie sich Verbindungen verhalten würden, die vier

Ringe in zwei isolierten Ringsystemen enthalten, wobei der Heterocyclus aus drei annelierten Ringen bestehen sollte. Im 2-Phenylpyrazolo-[1,5-a]benzimidazol liegt ein solcher Verbindungstyp vor, bei dem eine isostere, durch Verbrückung fixierte Berenilbrücke erkennbar ist. Die Prüfung von 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-pyrazolo[1,5-a]benzimidazol-dihydrochlorid (21c) ergab eine brauchbare Aktivität gegen T. rhod. und eine schwache gegen T. cong.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die gute trypanocide Wirksamkeit des von Walkenhorst ²¹⁾ dargestellten Diamidins des 2-Anilinobenzimidazols bei den von mir durchgeführten Variationen in der Benzimidazolreihe nicht erreicht wurde.

Der isostere Austausch von NH gegen O und S im 2-Anilinobenzimidazol (12b) und (15c) brachte eine beträchtliche Abschwächung der Wirksamkeit, wobei besonders die sehr schlechte Wirkung gegen T. cong. auffiel.

Der Austausch der Amidinogruppen gegen andere kationische Flanken im 2-Anilinobenzimidazol (19 c - f) erbrachte ebenfalls nur schwach wirksame Verbindungen, und schließlich entsprach auch das Diamidin eines annelierten Benzimidazols (21c) nicht den in diese Verbindung gesetzten hohen Erwartungen.

2. CHEMISCH - THEORETISCHER TEIL

2.1. Anilinobenzotriazole

(Formelschema 1)

Anilinobenzotriazole sind durch Arylierung der entsprechenden Aminobenzotriazole dargestellt worden. So wurde 2-(2-Nitroanilino)-benzotriazol durch Umsetzung von 2-Aminobenzotriazol mit 2-Fluornitrobenzol in Dimethylformamid in Gegenwart von Natriumkarbonat hergestellt⁴⁷⁾. Das als Ausgangsprodukt notwendige 2-Aminobenzotriazol wurde durch Aminierung von Benzotriazol mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure⁴⁸⁾ gewonnen^{47, 49)}. Dabei entsteht neben dem in 2-Stellung noch das in 1-Stellung aminierte Produkt, was dem Verhalten des Benzotriazol-Anions bei einer Alkylierung entspricht⁵⁰⁾. Deren Trennung kann entweder durch fraktionierte Fällung⁴⁷⁾ oder durch Säulenchromatographie an Kieselgel⁴⁹⁾ erfolgen.

Wegen der zu erwartenden trypanociden Wirkung des Diamidins wurde die Darstellung des 2-Anilinobenzotriazols angestrebt. Dazu wurde zunächst 3,4-Diaminobrombenzol⁵⁴⁾ durch Reduktion von 4-Brom-2-nitroanilin^{52, 53)} hergestellt. Bei der Diazotierung von o-Diaminarylverbindungen tritt der bekannte Ringschluß zu Aryltriazolen ein, wobei im Fall des 3,4-Diaminobrombenzols in guter Ausbeute 5-Brombenzotriazol (1) erhalten wurde^{55, 56)}. (1) wurde mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure umgesetzt, wobei erwartungsgemäß drei isomere Aminobenzotriazole in sehr ungleichem Mengenverhältnis erhalten wurden.

Das gewünschte 2-Amino-5-brombenzotriazol (3) konnte nur in geringer Ausbeute neben ebenfalls geringen Mengen des 3-Amino-5-brombenzotriazols (4) erhalten werden. Als Hauptprodukt der Aminierung fiel 1-Amino-5-brombenzotriazol (2) an.

Das stärker basische 1-Amino-5-brombenzotriazol (2) konnte durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die Lösung der drei Isomeren in Äther abgetrennt werden. Die Struktur von (2) konnte anhand des Massen-

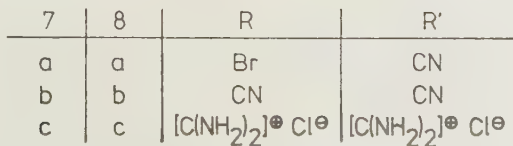
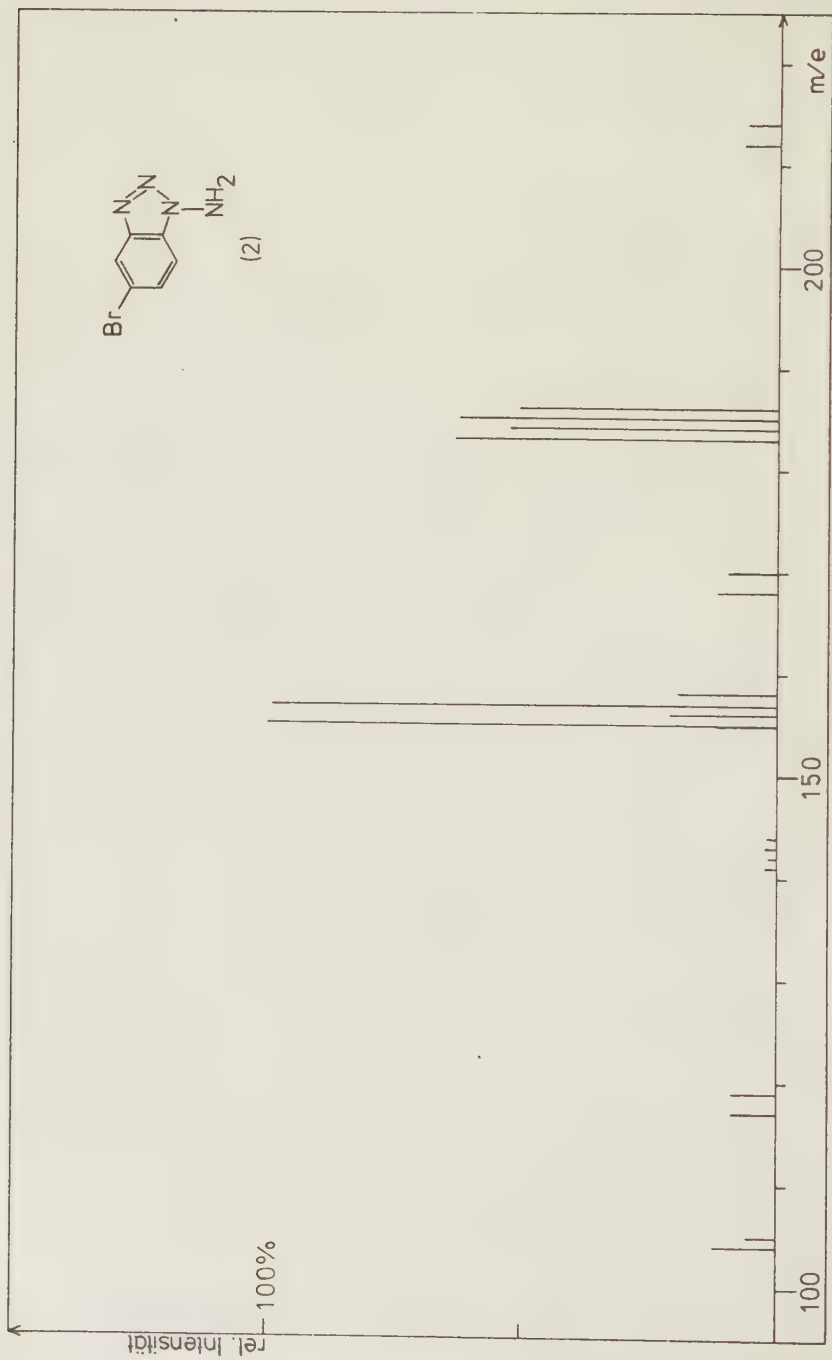
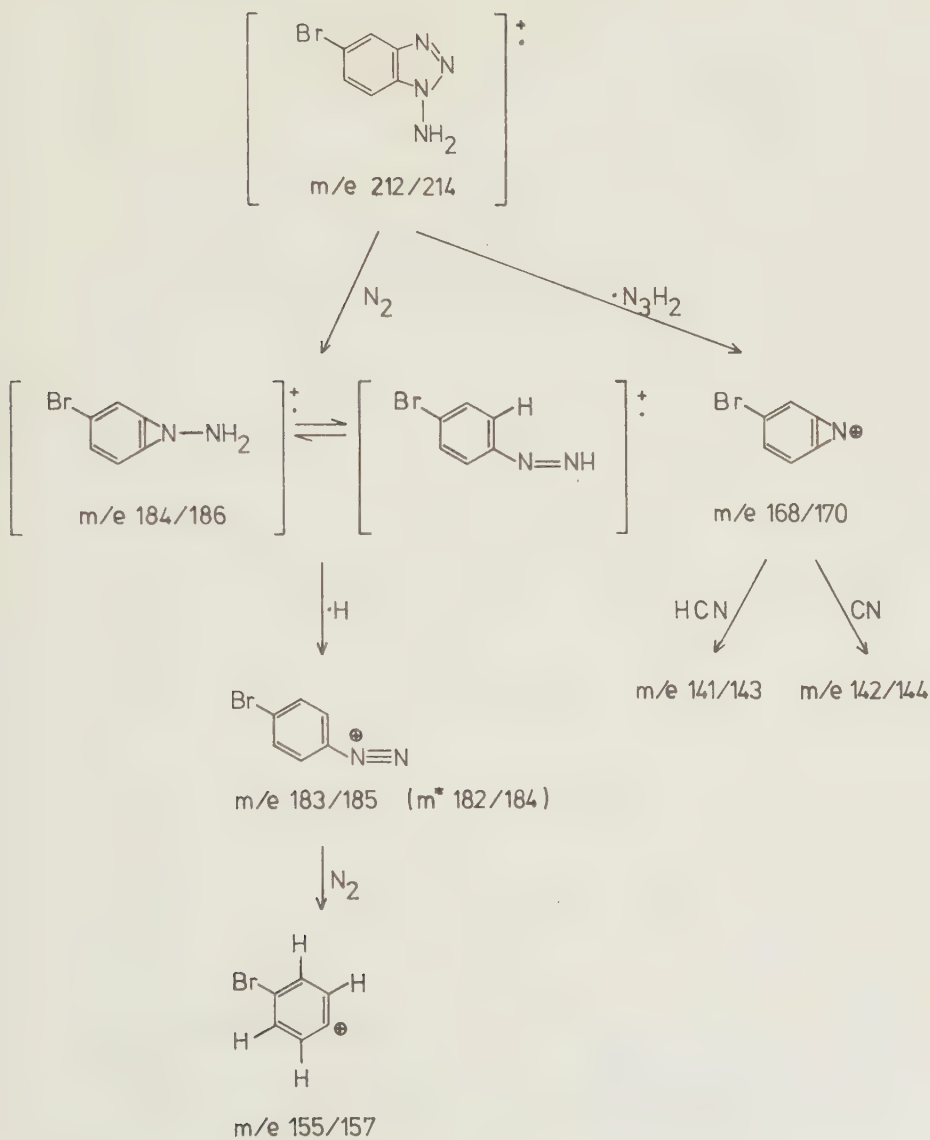
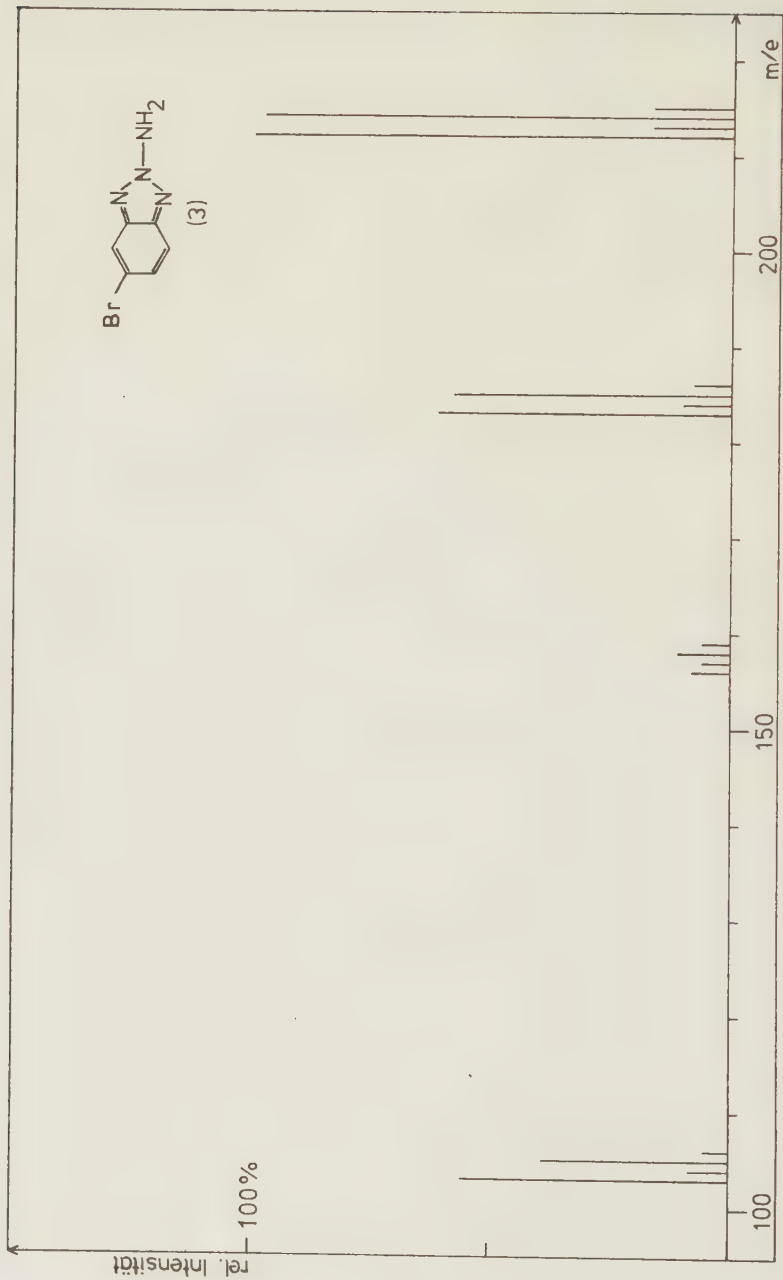


Abbildung 1



Fragmentierungsschema 1





Fragmentierungsschema 2

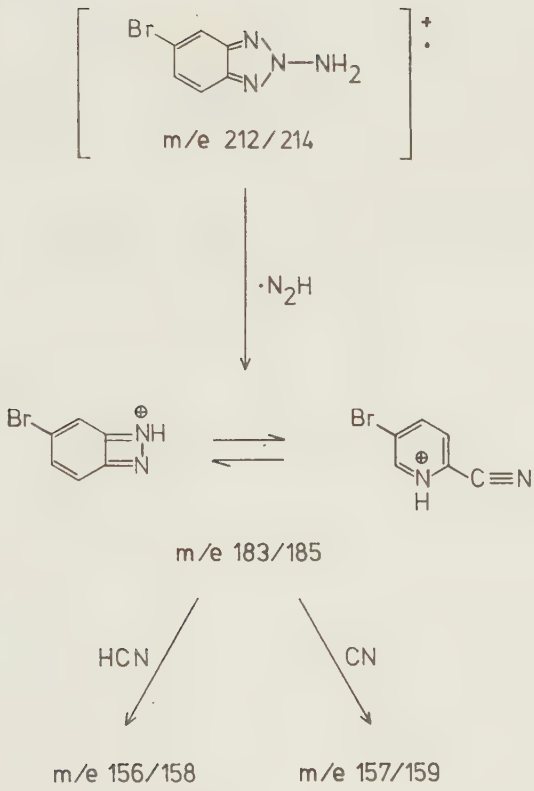
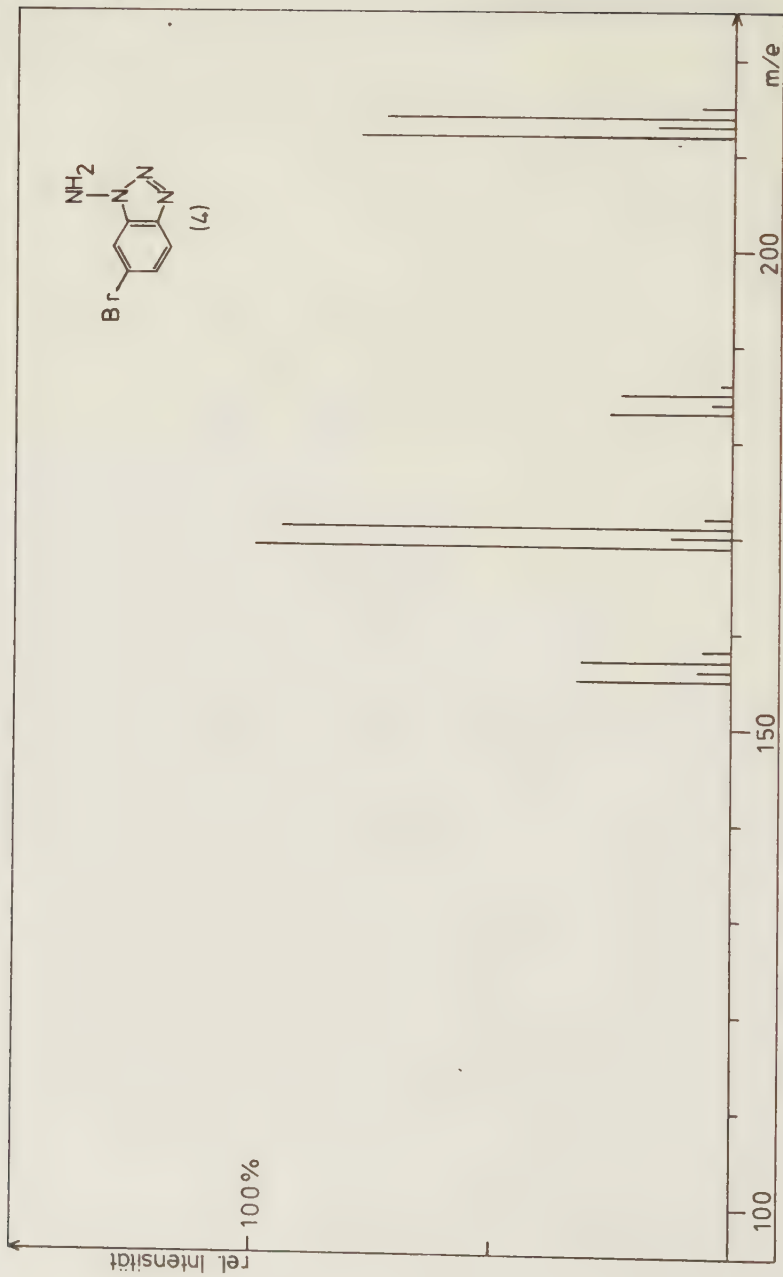
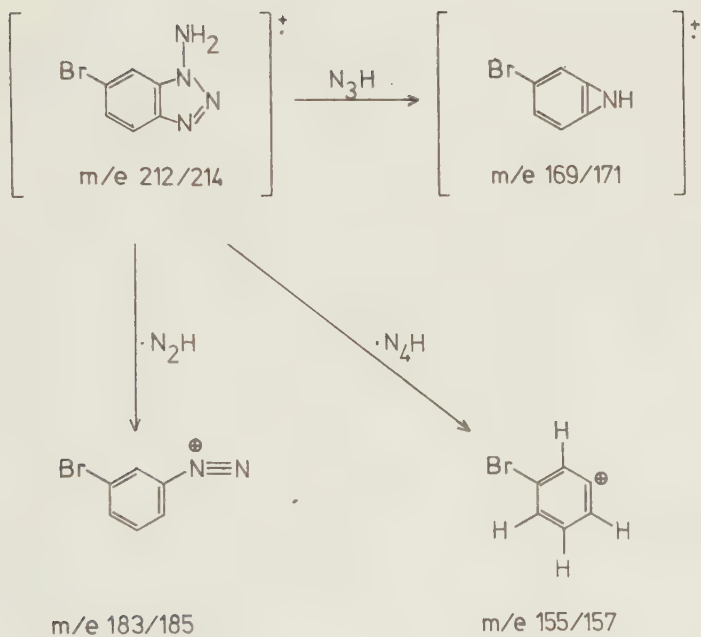
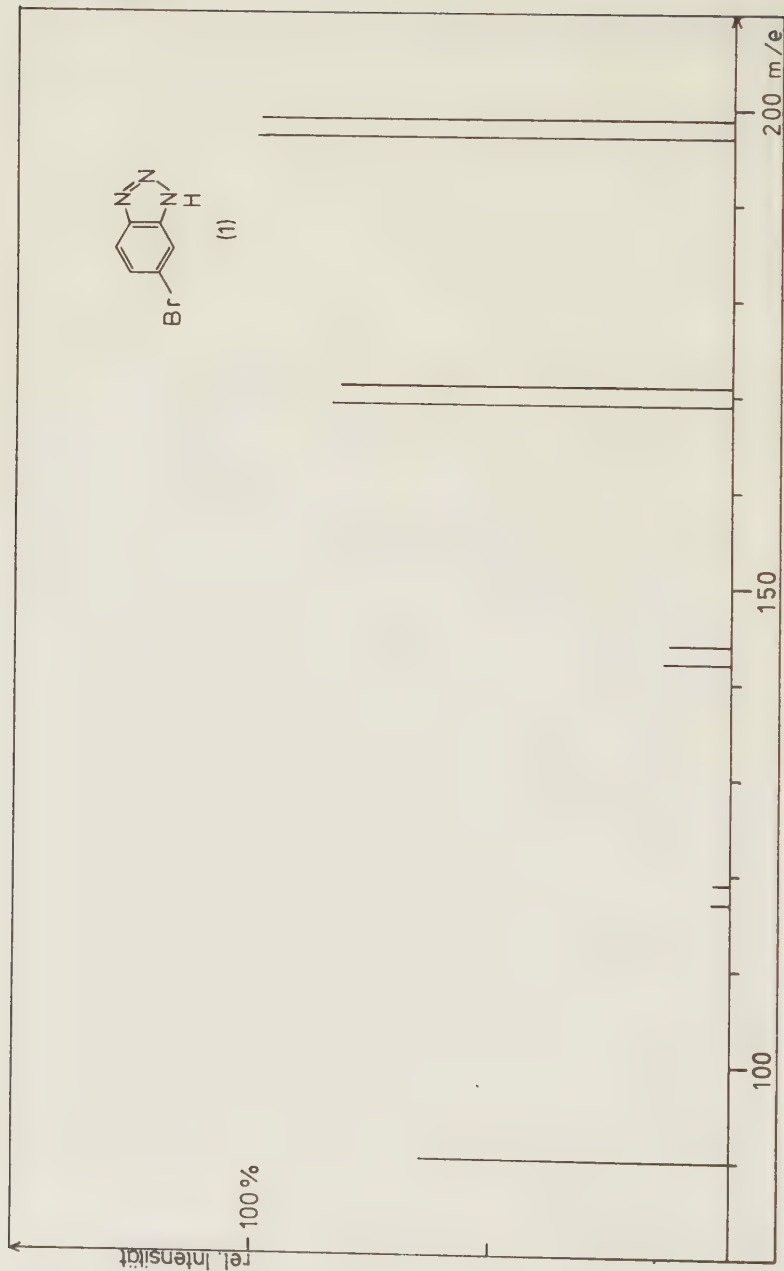
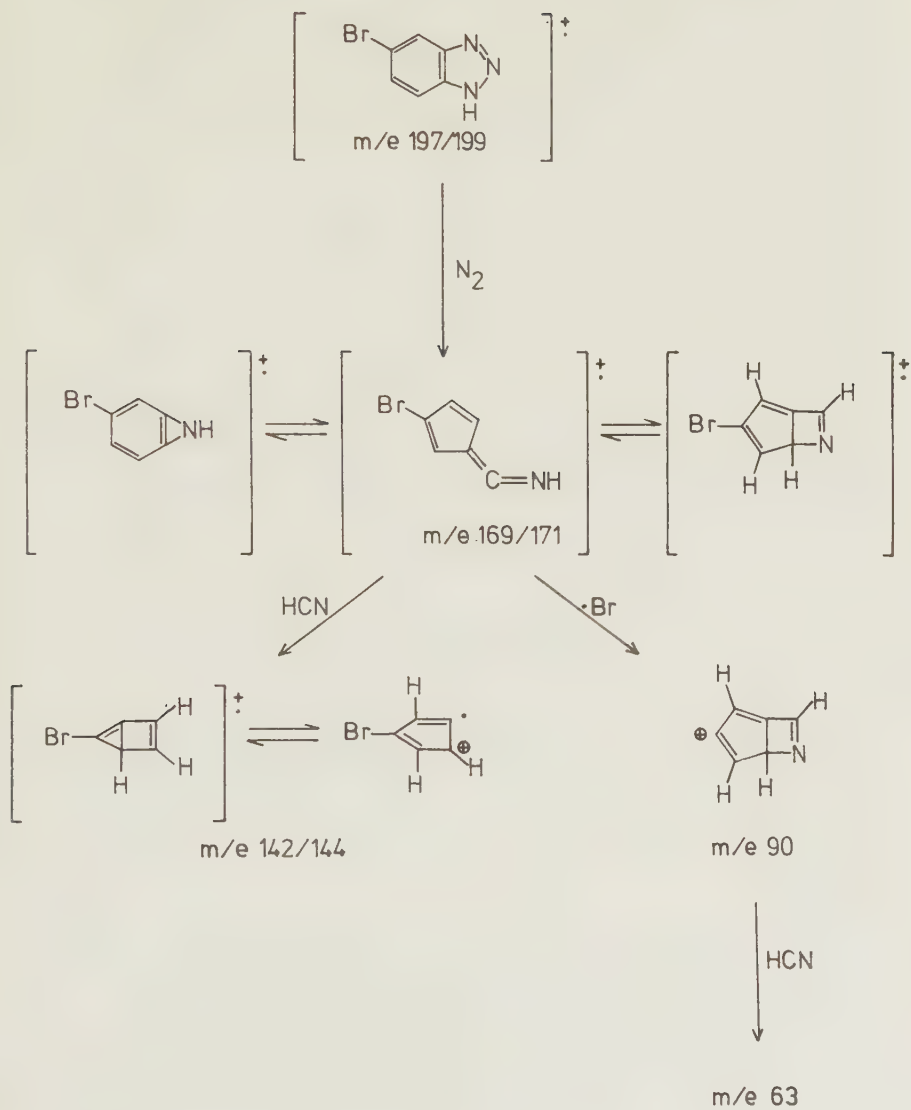


Abbildung 3









spektrums und durch Darstellung analog der von C.D. Campbell und C.W. Rees^{49,51)} angegebenen Vorschrift für 1-Aminobenzotriazol gesichert werden. Das Massenspektrum (Abb. 1 und Fragmentierungsschema 1) zeigt das Molekülion m/e 212/214. Durch Abspaltung von N_2 ergibt sich ein Bruchstück bei m/e 184/186. Daneben entsteht durch Abspaltung von N_3H_2 ein Bruchstück bei m/e 168/170. Weitere Hauptbruchstücke treten bei m/e 183/185 und m/e 155/157 auf. Zum Vergleich wird das Massenspektrum und Fragmentierungsschema von 5-Brombenzotriazol (Abb. 4 und Fragmentierungsschema 4) wiedergegeben.

Zum Beweis der Struktur von (2) durch Synthese nach der oben erwähnten Methode von Campbell und Rees⁴⁹⁾ wurde 4-Brom-2-nitroanilin diazotiert und mit Malonsäurediäthylester zu Mesoxalsäurediäthylester-4-brom-2-nitrophenylhydrazon (5a) umgesetzt. Die entsprechende Aminoverbindung (5b) erhielt man durch katalytische Reduktion mit 5proz. Pd/C. Zum Ringschluß zu Diäthylmesoxyliden-1-amino-5-brombenzotriazol (6) versetzte man (5b) in methanolischer Lösung mit Natriumnitrit und tropfte diese Lösung zu halbkonzentrierter Salzsäure. Aus dem resultierenden, teerartigen Ansatz konnte (6) als Rohprodukt in 74proz. Ausbeute durch Säulenchromatographie an Kieselgel erhalten werden. Das halbfeste Rohprodukt wurde mit konz. Salzsäure hydrolysiert und man erhielt in 14proz. Ausbeute 1-Amino-5-brombenzotriazol (2). Das Produkt zeigte im MS die gleiche Fragmentierung wie die durch Aminierung dargestellte Verbindung, wobei die N_2 -Abspaltung charakteristisch ist, der Mischschmelzpunkt ergab keine Depression und die Dünnschichtchromatographie zeigte identische R_f -Werte.

Das Gemisch von 2- und 3-Amino-5-brombenzotriazol (3) und (4) verblieb nach Abtrennung von dem in 76proz. Ausbeute erhältlichen 1-Amino-5-brombenzotriazol (2) in dem salzsauren, ätherischen Filtrat. Nach vergeblichen Versuchen einer säulenchromatographischen Trennung führte die Dickschichtchromatographie zum Erfolg.

Massenspektrometrisch konnte (3) mit hRf 35-41 als 2-Amino-5-brombenzotriazol identifiziert werden (Abb. 2 und Fragmentierungsschema 2). In dem relativ einfachen Massenspektrum erscheint bei m/e 212/214 das Molekülion, aus dem durch Abspaltung von dem charakteristischen N_2H ein Bruchstück bei m/e 183/185 erscheint. Weitere Bruchstücke geben die Peaks bei m/e 156/158 und m/e 157 und 159.

3-Amino-5-brombenzotriazol (4) mit hRf 76-80 (Abb.3 und Fragmentierungsschema 3) zeigt das Molekülion mit m/e 212/214. Bruchstücke treten durch Abspaltung von N_2H bei m/e 183/185 auf, daneben wird aber, im Gegensatz zu 2-Amino-5-brombenzotriazol, N_3H und N_4H abgespalten, was zu Bruchstücken von m/e 169/171 und m/e 155/157 führt. Da die dickschichtchromatographische Trennung in unbefriedigenden Ausbeuten verlief, wurde das Gemisch von 2- und 3-Amino-5-brombenzotriazol im Verhältnis (3) : (4) 1.5 : 1 zusammen weiter verarbeitet. Die folgende Arylierung zu 5-Brom-1-(4-cyanoanilino)-benzotriazol (7a) sowie zu 5-Brom-2- und 3-(4-cyanoanilino)-benzotriazol (8a) wurde analog R.J. Harder⁴⁷⁾ durch Reaktion von 1-Amino-5-brombenzotriazol-hydrochlorid mit 4-Fluorbenzonitril⁵⁷⁾ in Dimethylformamid in Gegenwart von wasserfreiem Natriumcarbonat durchgeführt. Der nucleophile Austausch von Brom gegen die Cyano-Gruppe⁵⁸⁾ in 5-Stellung des Heterocyclus verlief ohne Schwierigkeit und ergab 5-Cyano-1-(4-cyanoanilino)-benzotriazol (7b) sowie in nur 11proz. Ausbeute 5-Cyano-2- und 3-(4-cyanoanilino)-benzotriazol (8b).

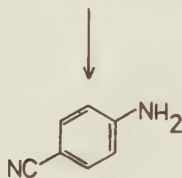
2.2. 2-Anilinobenzothiazole

(Formelschema 2)

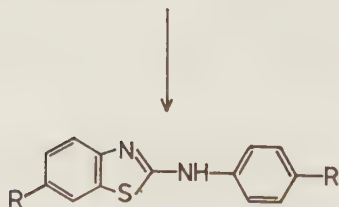
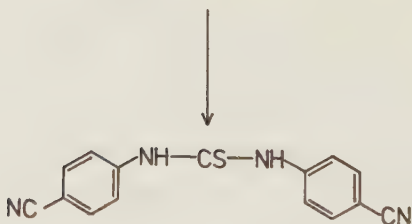
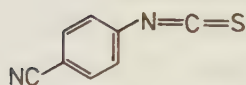
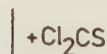
Die Synthese von 2-Anilinobenzothiazol beschrieb im Jahre 1879 A.W. Hofmann³⁸⁾, indem er 2-Chlorbenzothiazol mit Anilin um-



9



10



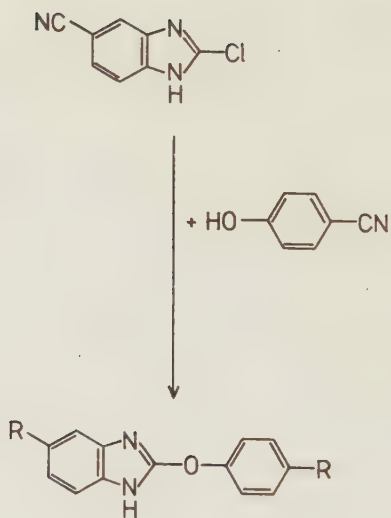
11a - b

11a: $R = \text{CN}$

11b: $R = [\text{C}(\text{NH}_2)_2]^+ \text{Cl}^-$

setzte. Die Struktur der resultierenden Verbindung mit dem Schmp. 157°C war ihm allerdings noch nicht bekannt. A. H u g e r s h o f f ³⁹⁾ stellte 1903 2-Anilinobenzothiazolderivate durch Behandlung von Thioharnstoffen mit Brom her. Er fand, daß die Reaktion in Chloroform glatt unter Bildung der bromierten Benzothiazole verläuft. Nach Behandlung mit schwefliger Säure und Natronlauge erhielt er die freien Basen.

Das zur Darstellung des 6-Amidino-2-(4-amidinoanilino)-benzothiazols benötigte Dinitril ist von G. M. D y s o n, R. F. H u n t e r und C. S o y k a ⁴⁰⁾ beschrieben. Als Ausgangsverbindung für die Darstellung des N,N'-Bis-(4-cyanophenyl)-thioharnstoffs wurde das aus 4-Aminobenzaldehyd zugängliche 4-Aminobenzonitril (10) benötigt. Dazu wurde der als technisches Produkt verfügbare 4-Aminobenzaldehyd durch Behandlung mit Hydroxylaminhydrochlorid in Pyridin und Acetanhydrid ohne Isolierung des intermediär entstehenden Aldoxims zum 4-Acetaminobenzonitril (9) ^{41, 42)} in 72proz. Ausbeute umgesetzt. Die anschließende Entacetylierung zu (10) gelang in siedender 2 N HCl in 44proz. Ausbeute, wobei eine teilweise Hydrolyse der Cyanogruppe angenommen werden muß. Die folgende Reaktion mit Thiophosgen in Wasser zum 4-Cyanophenylisothiocyanat gelang in nahezu quantitativer Ausbeute ⁴⁴⁾. Die Synthese des Thioharnstoffs durch Reaktion von 4-Cyanophenylisothiocyanat mit weiterem 4-Aminobenzonitril ging ebenfalls glatt und in hohen Ausbeuten ⁴⁵⁾. Der Ringschluß zum 6-Cyano-2-(4-cyanoanilino)-benzothiazol (11a) wurde analog der Vorschrift von A. H u g e r s h o f f ³⁹⁾ durchgeführt. Das durch Behandlung mit Brom entstandene Hydropentabromid ⁴⁶⁾ wurde mit schwefliger Säure zer setzt. Das nach säulenchromatographischer Reinigung erhaltene Produkt zeigte einen Schmp. von $284\text{--}286^{\circ}\text{C}$, während D y s o n H u n t e r und S o y k a ⁴⁰⁾ einen Schmp. von 222°C angeben. Zur Struktur-sicherung diente neben dem Massenspektrum eine Stickstoffanalyse.



12a - b

12a : R = CN

12b : R = [C(NH₂)₂]⁺ Cl⁻

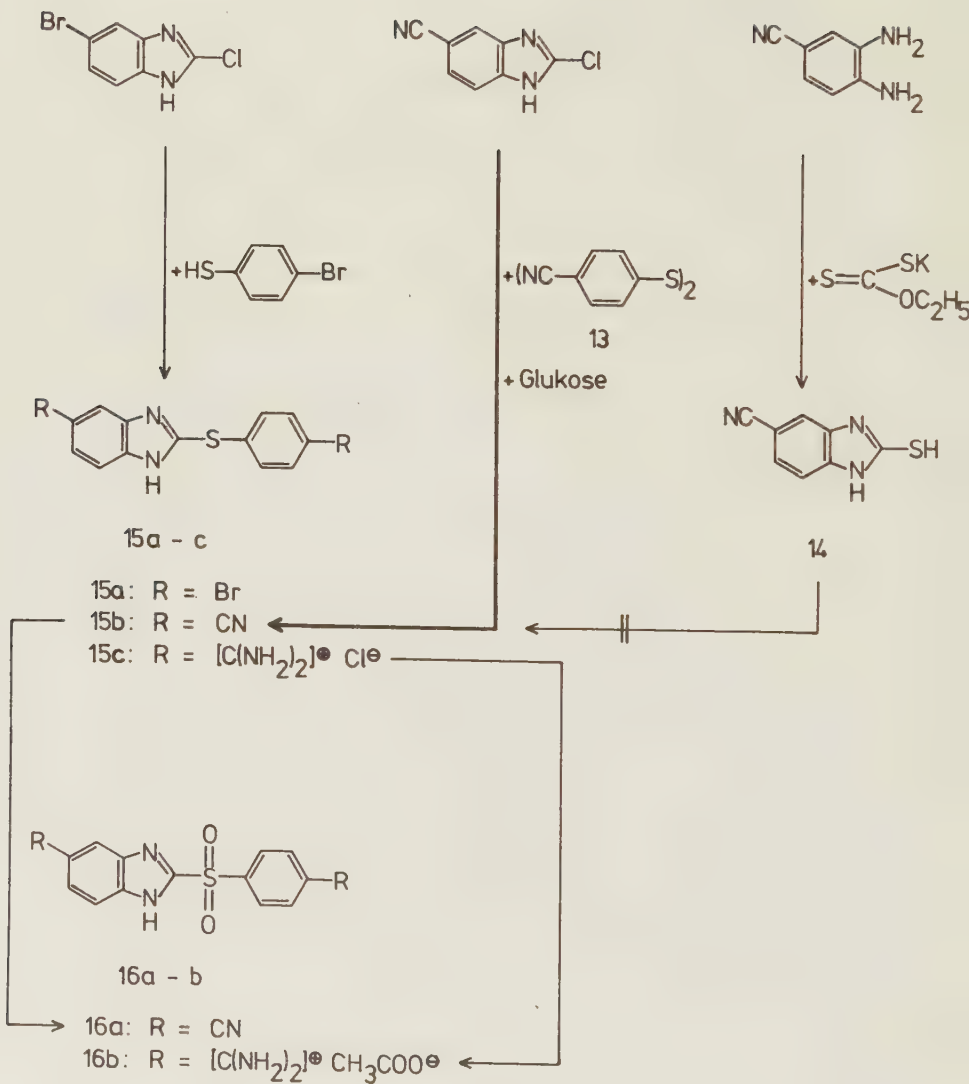
2.3. 2-Phenoxybenzimidazole

(Formelschema 3)

Die Darstellung von Derivaten des 2-Phenoxybenzimidazolen beschrieben 1965 erstmals T.A.M. Sasajima und Y. Watanabe⁵⁹⁾, indem sie 2-Chlorbenzimidazole und Phenolderivate in Gegenwart von Alkali zusammenschmolzen. Daher wurde zunächst versucht, das angestrebte 5-Cyano-2-(4-cyanophenoxy)-benzimidazol (12a) durch Zusammenschmelzen von 2-Chlor-5-cyanobenzimidazol²⁸⁾ mit 4-Hydroxybenzonitril bei 180°C zu erhalten, was jedoch nur zu teerartigen Zersetzungsprodukten führte. Auch das Zusammenschmelzen der entsprechenden Bromderivate brachte kein Ergebnis, wobei der später notwendige Austausch der Brom- gegen die Cyanogruppe ohnehin wenig Erfolg versprach.

Aus diesem Grund wurde weiter versucht, die gewünschte Dicyanoverbindung (12a) in Lösung nach der Art einer Williamson-Synthese⁶⁰⁾ zu erhalten. Aus 4-Hydroxybenzonitril wurden nach bekannten Methoden⁶¹⁾ das Natrium- und Kaliumsalz hergestellt und diese in Dimethylsulfoxid (DMSO) mit 2-Chlor-5-cyanobenzimidazol umgesetzt, wobei jedoch nur die Ausgangsprodukte erhalten wurden.

Erst die Verwendung von Kalium-*t*-butoxid⁶²⁾ in DMSO brachte in relativ niedriger Ausbeute das gewünschte Produkt (12a). Die in einer Nebenreaktion mit dem als Lösungsmittel eingesetzten DMSO entstandenen, nicht identifizierten, öligen Verbindungen konnten durch mehrmaliges Digerieren in Chloroform entfernt werden. Nach dem Umlösen aus wäßrigem Eisessig zeigte die Substanz keinen Schmelzpunkt, sondern zersetzte sich bei 305°C, eine Erscheinung, die bei Derivaten des Benzimidazols hin und wieder beobachtet wird⁶³⁾.



2.4. 2-Phenylthiobenzimidazole

(Formelschema 4) .

Zur Darstellung des zunächst angesteuerten 5-Brom-2-(4-bromphenylthio)-benzimidazols (15a) bediente ich mich einer Methode von T. A. M. Sasajima und Y. Watanabe^{59, 64)}, die 2-Phenylthiobenzimidazole aus 2-Chlorbenzimidazolen und Thiophenolen in Gegenwart einer Base in Äthanol dargestellt hatten. Aus 5-Brom-2-chlorbenzimidazol und 4-Bromthiophenol konnte (15a) auf diese Weise ohne Schwierigkeit dargestellt werden. Beim nucleophilen Austausch von Brom gegen die Cyano-Gruppe⁵⁸⁾ konnte das entsprechende Dinitril jedoch nur in etwa 3proz. Ausbeute aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden.

Aus diesem Grund wurde der Nitrilaustausch nicht am fertigen Grundkörper vorgenommen, sondern zu Bausteinen übergegangen, die bereits die Nitrilgruppe enthalten.

So wurde zunächst 5-Cyano-2-thiobenzimidazol (14) aus 3,4-Diaminobenzonitril und Kalium-O-äthylthiocarbonat dargestellt¹⁰³⁾. Die folgende Umsetzung zum gewünschten 5-Cyano-2-(4-cyanophenylthio)-benzimidazol mit 4-Brombenzonitril führte jedoch als Hauptprodukt zur N-arylierten Verbindung, was am Fehlen der NH-Bande im IR-Spektrum des gereinigten Reaktionsproduktes nachzuweisen war. Bei dieser Reaktion konkurrieren neben der Thiolatgruppe noch die beiden nucleophilen Stickstoffatome um den nucleophilen Angriff des 4-Brombenzonitrils. Durch sorgfältiges Studium der Reaktionsbedingungen sollte es möglich sein, die Reaktivität der nucleophilen Zentren zu steuern und eine Optimierung der Reaktion zum gewünschten S-arylierten Produkt zu erreichen.

Es schien jedoch präparativ einfacher, die zur Thioätherbildung notwendige SH-Gruppe mit dem Phenylring in die Verbindung einzuführen.

Zur Darstellung des dazu notwendigen 4-Cyanothiophenol wurde 4-Chlorbenzonitril⁶⁵⁾ mit Natriumhydrosulfid⁶⁶⁾ in flüssigem Ammoniak im Autoklaven bei 125°C umgesetzt⁶⁷⁾. Das erwähnte Produkt konnte

nach dieser Vorschrift jedoch nicht isoliert werden. Die durchgeführten Analysen ließen den Schluß zu, daß bei der Aufarbeitung die Oxidation zum Disulfid (13) eingetreten war⁶⁸⁾. Möglicherweise wird die Oxidation durch aus dem Autoklaven gelöste Eisensalze katalysiert⁶⁹⁾. Das Disulfid (13) wurde mit 2-Chlor-5-cyanobenzimidazol²⁸⁾, Glukose und Kaliumhydroxid in Äthanol umgesetzt⁷⁰⁾, wobei die dem Reaktionsgemisch zugesetzte Glukose zur Reduktion des Disulfids^{71, 72)} diente, das dann mit dem halogenierten Benzimidazol reagierte. Auf diese Weise wurde in guter Ausbeute 5-Cyano-2-(4-cyanophenylthio)-benzimidazol (15b) erhalten.

Da sich die Thioätherfunktion in (15b) zur Darstellung des entsprechenden Sulfons anbot, wurde in üblicher Weise⁷³⁾ mit Wasserstoffperoxid in Eisessig zu (16a) oxidiert.

Die Umsetzung des Sulfons zum Diamidin nach P i n n e r⁷⁴⁾ gelang nicht. Aus dem Ansatz wurde ein Produkt isoliert, das eine Äquiv.-Masse von 81 und einen Chloridgehalt von etwa 10 % aufwies.

Aus diesem Grund wurde die Oxidation am fertigen Diamidin (15c) vorgenommen, wobei das gewünschte Diamidin des Sulfons (16b) in guter Ausbeute als Diacetat anfiel. Dieses war praktisch unlöslich in Wasser, so daß versucht wurde, aus dem Diacetat die freie Amidinbase darzustellen und diese in das Hydrochlorid zu überführen. Bei der Zugabe von Natronlauge löste sich die Verbindung auf und konnte durch Zugabe von Salzsäure und Aceton nicht mehr ausgefällt werden, was die Vermutung nahelegt, daß wegen der Empfindlichkeit des Sulfons gegenüber Basen⁷⁵⁾ auch die Umsetzung mit ammoniakgesättigtem absol. Äthanol nach P i n n e r scheiterte.

2.5. 2-Anilinobenzimidazole

(Formelschema 5)

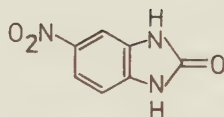
Die Darstellung von Diamidinen des 2-Anilinobenzimidazols ist bei E. Walkenhorst ²¹⁾ und C. Wilhelm ²⁸⁾ beschrieben.

Wilhelm bediente sich dabei einer Arbeit von C. K. Banks ⁷⁶⁾, der bei der Reaktion von 2-Chlor-4,6-diamino-s-triazin und 2-Amino-4-chlorpyrimidin mit primären aromatischen Aminen beobachtete, daß sie gut in saurer Lösung abläuft. Diese Voraussetzung sollte nach E. H. R o d d ⁷⁷⁾ auch beim 2-Chlorbenzimidazol und dessen Substitutionsprodukten erfüllt sein.

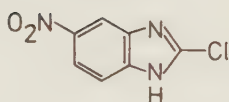
Die Schlüsselverbindung für die Darstellung von mit unterschiedlichen kationischen Flanken ausgestatteten 2-Anilinobenzimidazolen ist das 5-Amino-2-(4-cyanoanilino)-benzimidazol (19b). Zu dessen Darstellung wurde 1,2-Diamino-4-nitrobenzol ⁷⁸⁾ in saurer Lösung durch Einleiten von Phosgen zu 5-Nitrobenzimidazolin-2-on (17) ^{79, 80)} umgesetzt. Die entsprechende 2-Chlorverbindung (18) ⁷⁹⁾ erhielt man durch mehrstündiges Kochen von (17) mit Phosphoroxychlorid unter Einleitung von Chlorwasserstoff ⁸¹⁾. Durch fraktionierte Fällung wurde 2-Chlor-5-nitrobenzimidazol (18) von nicht umgesetztem (17) getrennt.

(18) wurde analog der von W i l h e l m angegebenen Methode in salzsaurer, wäßriger Lösung zu 2-(4-Cyanoanilino)-5-nitrobenzimidazol (19a) in 75 proz. Ausbeute umgesetzt. Die Reduktion mit Zinn(II)-chlorid in Eisessig/konz. Salzsäure ergab das entsprechende Amin (19b), wobei wider Erwarten das Zinndoppelsalz nicht aus der erkalteten Lösung ausfiel. Das Lösungsmittel wurde daher i. Vak. abdestilliert und der Rückstand alkalisch aufgearbeitet. Die versuchte Aufarbeitung durch Einleiten von Schwefelwasserstoff oder die Fällung des Zinns mit Polysulfid ergab schlechtere Ausbeuten.

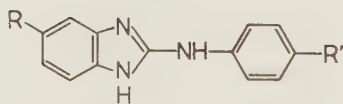
Die Cyanogruppe von (19b) wurde einerseits zum Amidin (19c), andererseits nach bekannter Methode ⁸²⁾ zur Imidazolinylverbindung (19d) umgesetzt, wobei in nur 3 proz. Ausbeute ein dunkelbraunes Pulver anfiel.



17



18



19a - f

19a: R = NO₂; R' = CN

19b: R = NH₂; R' = CN

19c: R = NH₂; R' = [C(NH₂)₂][⊕] Cl[⊖]

19d: R = NH₂; R' = [][⊕] Cl[⊖]

19e: R = NH-C(NH)(NH₂); R' = CN

19f: R = NH-C(NH)(NH₂); R' = [C(NH₂)₂][⊕] Cl[⊖]



Da trotz korrekter Analyse Zweifel an dessen Identität bestanden, wurden zur Struktursicherung die UV-Spektren von (19c) und (19d) aufgenommen. Das bei (19c) auftretende Maximum $\lambda_{\max}(\lg \epsilon)$ 312 nm (4.35) lag im Fall von (19d) bei $\lambda_{\max}(\lg \epsilon)$ 322 nm (3.16). Gemessen wurden die wäßrigen Lösungen in einer Konzentration von 2.5×10^{-4} Mol/l.

Zur Darstellung des 2-(4-Cyanoanilino)-5-guanidinobenzimidazols (19e) boten sich mehrere Möglichkeiten an. Zunächst wurde versucht, das Hydrochlorid des Amins (19b) mit Cyanamid in absol. Äthanol ⁸³⁾ umzusetzen, wobei nur Ausgangsprodukt isoliert werden konnte. Auch die Reaktion des Amins mit O-Methylisothioharnstoff ⁺⁾ führte nicht zum Erfolg ⁸⁴⁾.

Erst die Verwendung von S-Methylisothioharnstoff ⁸⁵⁾ in Äthanol ergab in 44proz. Ausbeute das gewünschte Guanidin (19e) als Sulfat ⁸⁶⁾.

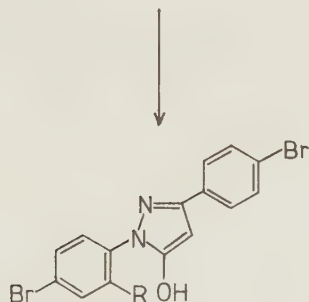
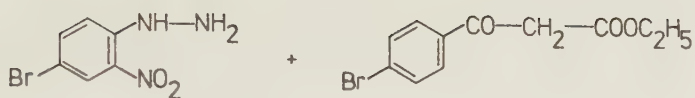
Das Massenspektrum der Guanidinbase (19e) zeigte nicht den erwarteten Peak bei m/e 291, sondern bei m/e 249, was auf die schwere Verdampfbarkeit der Verbindung zurückzuführen ist. Der Peak bei m/e 249 dürfte durch Abspaltung von $C(NH)_2$ zu erklären sein. Die nachfolgende Umsetzung zum Amidin bot keine Schwierigkeiten mehr.

2.6. 2-Phenylpyrazolo [1,5-a] benzimidazole

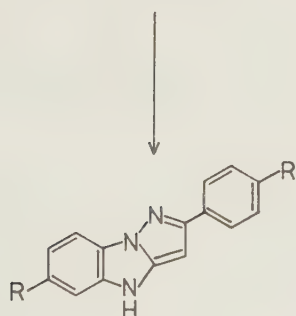
(Formelschema 6)

Die Darstellung von Pyrazolo [1,5-a] benzimidazolen wurde erstmals 1962 von K.H. Menzel, R. Pütter und G. Wolfrum ⁸⁷⁾ beschrieben. Als Ausgangsverbindung dienten unterschiedlich substituierte 1-(2-Aminophenyl)-3-methylpyrazol-5-one, die in wäßriger, schwach saurer Lösung intramolekular zu den entsprechenden tricyclischen Verbindungen cyclisierten ⁸⁸⁾.

+) Für die Überlassung einer Probe O-Methylisothioharnstoff danke ich der Firma Süddeutsche Kalkstickstoffwerke, Trostberg.



20a - b

20a: R = NO₂20b: R = NH₂

21a - c

21a: R = Br

21b: R = CN

21c: R = [C(NH₂)₂]⁺ Cl⁻

Zur Darstellung von 6-Brom-2-(4-bromphenyl)-pyrazolo [1,5-a] benzimidazols (21a) wurde zunächst 4-Brom-2-nitrophenylhydrazin⁸⁹⁾ mit 4-Brombenzoylessigester zum 1-(4-Brom-2-nitrophenyl)-3-(4-bromphenyl)-pyrazol-5-on (20a) umgesetzt.

4-Brombenzoylessigester erhielt man entweder durch alkalische Hydrolyse aus dem Natrium-Salz des 4-Brombenzoylacetessigester⁹⁰⁾ oder besser durch Umsetzung von 4-Bromacetophenon mit Kohlensäure-ester⁹¹⁾.

Die Reduktion der Nitrogruppe mit Hydrazinhydrat unter Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator⁹²⁾ erbrachte in 52proz. Ausbeute 1-(2-Amino-4-bromphenyl)-3-(4-bromphenyl)-pyrazol-5-on (20b).

Reduktionsversuche mit Zinn(II)-chlorid, mit Raney-Nickel/H₂ in Aceton und mit Eisenpulver in Toluol brachten keine einheitlichen Produkte, wobei später festgestellt wurde, daß die cyclisierte Verbindung (21a) bei der Reduktion mit Zinn(II)-chlorid im sauren Reaktionsgemisch in geringer Menge neben Begleitprodukten erhalten worden war.

Nach unbefriedigenden Versuchen, den Ringschluß in verdünnter Schwefelsäure oder in Anilin/Anilinhydrochlorid^{29,30)} durchzuführen, ergab nach einem Vorschlag von L o e w e⁹³⁾ die Verwendung von Eisessig 6-Brom-2-(4-bromphenyl)-pyrazolo [1,5-a] benzimidazol (21a) in relativ guter Ausbeute.

Nach dem Austausch der Brom- gegen die Cyano-Gruppe⁵⁸⁾ bereitete die Umsetzung zum Diamidin (21c) keine Schwierigkeiten.

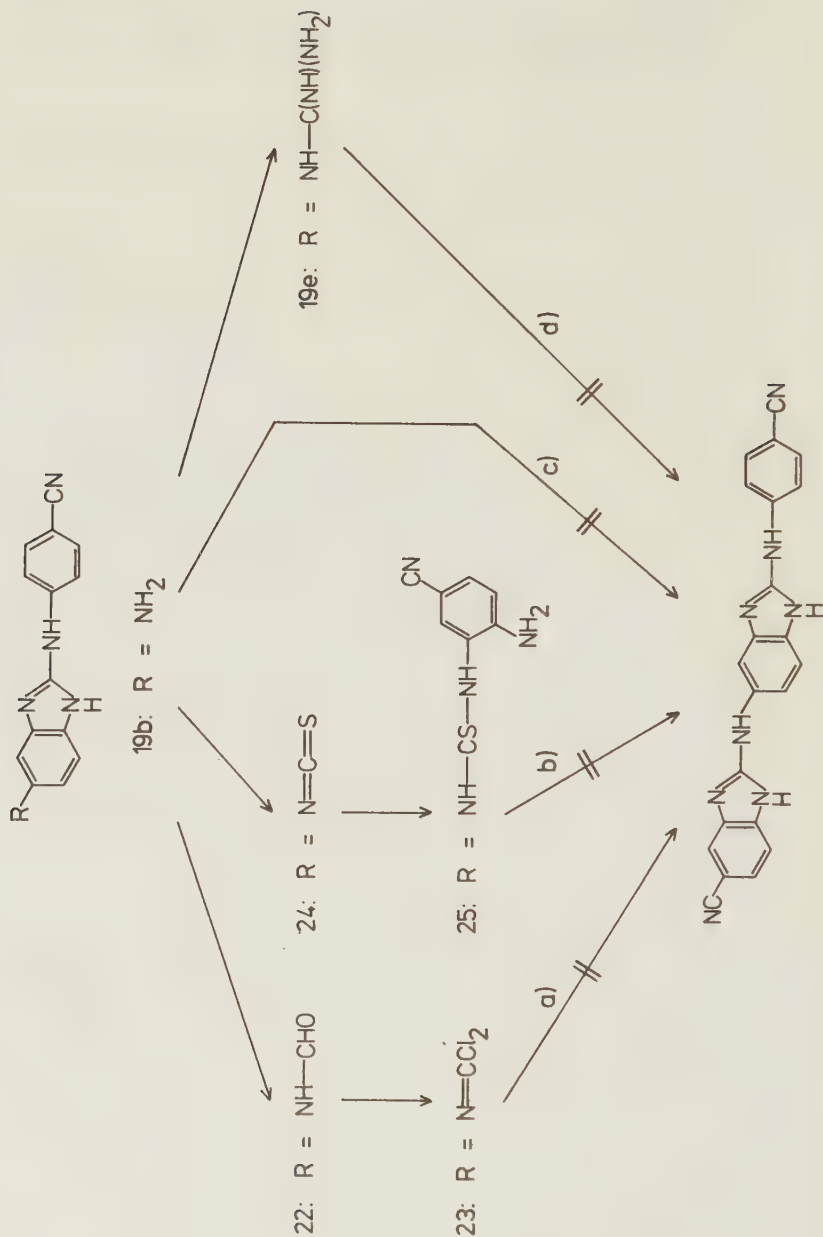
2.7. Erfolglose Versuche zur Herstellung von 5-(5-Cyano-2-benzimidazolylamino)-2-(4-cyanoanilino)-benzimidazol

(Formelschema 7)

Die Schlüsselverbindung für alle Darstellungsversuche war 5-Amino-2-(4-cyanoanilino)-benzimidazol (19b).

Durch Formylierung mit Ameisensäure⁹⁴⁾ stellte man (22) her, dessen Struktur mit einem IR-Spektrum belegt wurde. Dünnschichtchromatographisch waren neben der einfach formylierten Verbindung als Hauptprodukt in geringer Menge noch zwei, wohl mehrfach formylierte Nebenprodukte erkennbar.

Bei der folgenden Reaktion nach der von E. Kühle, B. Anders und G. Zumach⁹⁵⁾ angegebenen Methode zur Herstellung von Isocyaniddichloriden erhielt man in 81proz. Ausbeute relativ reines 2-(4-Cyanoanilino)-5-benzimidazolylisocyaniddichlorid (23), dessen Struktur durch das IR-Spektrum und Analyse des Halogens gesichert werden konnte. Auf eine Reinigung wurde verzichtet, da beim Umfällen aus Dimethylformamid mit Toluol dünnschichtchromatographisch nur Zersetzungsprodukte des Isocyaniddichlorids nachzuweisen waren. Die weiteren Umsetzungsversuche zu 5-(5-Cyano-2-benzimidazolylamino)-2-(4-cyanoanilino)-benzimidazol (Molekülmasse 390.3) nach D.B. Murphy⁹⁶⁾ aus dem Isocyaniddichlorid mit 3,4-Diaminobenzonitril wurde in verschiedenen Lösungsmitteln versucht. Nachdem aus Nitrobenzol, Eisessig, Dimethylsulfoxid und Sulfolan das gewünschte Produkt nicht isoliert werden konnte, schien es aussichtsreich, die Umsetzung in Hexamethylphosphorsäuretriamid zu versuchen. Das aus diesem Ansatz isolierte Produkt zeigte wegen seiner schweren Verdampfbarkeit im Massenspektrum nur uncharakteristische Zersetzungspeaks. Eine Molekularmassebestimmung in Tetramethylharnstoff ergab einen viel zu hohen Wert von 853.7.



A. M o h s e n und Mitarb.⁹⁷⁾ stellten verschiedene 2-Anilinobenzimidazole durch Entschwefelung unter gleichzeitiger Cyclisierung von entsprechend substituierten Diphenylthioharnstoffen her.

Analog wurde zunächst die Aminoverbindung (19b) mit Thiophosgen zu 2-(4-Cyanoanilino)-5-isothiocyanatobenzimidazol (24) umgesetzt⁹⁸⁾.

Die folgende Reaktion zum Thioharnstoff (25) mit 3,4-Diaminobenzonitril in Äthanol gelang in 38proz. Ausbeute. Wegen der schweren Löslichkeit von (25) wurde die Entschwefelung mit Quecksilber(II)-chlorid statt in Chloroform⁹⁷⁾ in Acetonitril versucht. Aus dem Ansatz wurde ein nicht näher identifiziertes Produkt isoliert, dessen Massenspektrum einen Molekülpeak bei m/e 248 aufwies.

Die Darstellungsmethode von 2-Anilinobenzimidazolen nach C. W i l h e l m²⁸⁾ wurde für einen weiteren Versuch genützt. Dazu wurde das Amin (19b) mit 2-Chlor-5-cyanobenzimidazol²⁸⁾ in schwach salzsaurer, wäßriger Lösung 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dünnschichtchromatographisch waren nur die unveränderten Ausgangsprodukte nachzuweisen.

Schließlich wurde versucht, 2-(4-Cyanoanilino)-5-guanidinobenzimidazol (19e) mit 3,4-Diaminobenzonitril bei $170-180^{\circ}\text{C}$ in der Schmelze umzusetzen, wobei unter Austritt von Ammoniak das gewünschte Produkt entstehen sollte. Nach 2-, 4-, 8- und 10-stündigem Erhitzen waren dünnschichtchromatographisch lediglich die Ausgangsprodukte zu erkennen.

2. 8. Einführung der Amidino-Gruppe

Mit Ausnahme von (16b) wurden sämtliche Mono- und Diamidinverbindungen nach der von A. P i n n e r ⁷⁴⁾ angegebenen Methode dargestellt.

Aus den entsprechenden Mono- bzw. Dicyanoverbindungen erhielt man durch Anlagerung von absol. Äthanol unter der Wirkung von Chlorwasserstoff die Iminoäther-hydrochloride, die mit ammoniakgesättigtem absol. Äthanol zu den Amidinbasen umgesetzt wurden. Mit Salzsäure wurden die Amidinbasen in die Hydrochloride überführt.

3. EXPERIMENTELLER TEIL

3.1. Allgemeine Angaben

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert, zu ihrer Bestimmung diente ein Kupferblock nach L i n s t r ö m.

Die wasserfreien Titrationsen wurden am Titrigraph, bestehend aus Titrator TTT 60, Autobürette ABU 13, pH-Meter PHM 64 und Schreiber REA 160, der Firma Radiometer, Kopenhagen, durchgeführt. Als Elektroden dienten die Radiometer-Glaselektrode G 202 B und die Radiometer-Kalomelektrode K 401. Als Lösungsmittel für die Basen wurde, wenn nicht anders angegeben, wasserfreier Eisessig benutzt. Als Lösungsmittel für die Hydrochloride diente eine 0.1 N Quecksilber(II)-acetat-Lösung in wasserfreiem Eisessig. Titriert wurde mit einer 0.1 N HClO_4 in wasserfreiem Dioxan, die Titereinstellung erfolgte gegen Kaliumhydrogenphthalat p.a. in wasserfreiem Eisessig.

Bei den potentiometrischen Chloridbestimmungen wurde das entsprechende Salz in Wasser gelöst und mit 2 N Salpetersäure angesäuert.

Bei den potentiometrischen Brom-Bestimmungen wurde ein Aufschluß in der Wurzschmitt-Bombe durchgeführt und das entstandene Bromat mit Zink im schwefelsauren Milieu zum Bromid reduziert. Für beide Bestimmungen diente als Meßelektrode ein blankes Silberblech und als Bezugselektrode eine gesättigte Kalomelektrode. Die Titrationsen wurden mit dem Titrigraph, bestehend aus Titrator TTT 1c, Autobürette ABU 12 mit Abschirmsatz und Schreiber SBR 2c der Firma Radiometer, Kopenhagen, durchgeführt. Unter mechanischem Rühren wurde mit 0.1 N AgNO_3 titriert.

Die Molmassebestimmungen wurden mit einem Dampfdruck-Osmometer der Firma Knauer in den jeweils angegebenen Lösungsmitteln durchgeführt, wofür ich mich bei Frl. Dr. G. Volz und Frau K. Becker bedanke.

Die Elementaranalysen wurden bei A. Bernhardt, Elbach, oder bei Dr. F. und E. Pascher, Bonn, ausgeführt.

Analysenproben wurden, wenn nicht anders angegeben, 24 Std. über Phosphor(V)-oxid i. Vak. bei Raumtemperatur getrocknet.

Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurden Glasplatten mit Kieselgel G nach Stahl der Firma Merck AG, Darmstadt, verwendet. Die Chromatogramme wurden, wenn nicht anders angegeben, mit dem Fließmittel Benzol/Aceton 8 + 2 in luftdicht verschlossenen, mit Filtrierpapier ausgekleideten Trennkammern entwickelt. Die DC der Diamidin-hydrochloride und der mit anderen kationischen Flanken ausgestatteten Verbindungen wurde mit dem Fließmittel Isopropanol/Eisessig/Wasser 6 + 2 + 2 durchgeführt. Die Steighöhen wurden als R_f -Werte = $100 \times R_f$ ⁹⁹⁾ angegeben.

Betrachtet wurden die entwickelten Chromatogramme im UV-Licht eines Fluotest-Gerätes "Original Hanau" bei 254 oder 360 nm. Zum Besprühen diente in der Regel eine 0,04 proz. Natrium-Fluoresceinlösung. Primäre Arylamine wurden mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd-Salzsäure ¹⁰⁰⁾ identifiziert.

Das Sprühmittel "Bromhaltige Natronlauge" stellt eine Mischung aus 100 ml 5 proz., wäßriger Natronlauge und 2 ml Brom dar ¹⁰¹⁾.

Die Säulenchromatographie erfolgte entweder an neutralem Aluminiumoxid (M. WOELM) oder Kieselgel 40 (70-230 mesh ASTM) (MERCK AG).

Zur präparativen Schichtchromatographie wurde "Kieselgel PF ₂₅₄ für die präparative Schichtchromatographie" verwendet. Auf 20 x 20 cm große Glasplatten, deren Kanten durch aufgeklebte Glasstreifen überhöht waren, wurden pro Platte 70 ml einer Suspension aus 150 g des Kieselgels und 370 ml Wasser gegossen. Die beschichteten und an der Luft vorgetrockneten Platten wurden bei 120°C aktiviert. Die Entwicklung erfolgte in der für die DC üblichen Art. Nach dem Entwickeln wurden die gewünschten Zonen mit dem Spatel abgehoben und die absorbierte Substanz durch Digerieren mit Lösungsmittel vom

Kieselgel gelöst.

Das Auftragen der Lösungen der zu trennenden Substanzen erfolgte entweder mit Hilfe einer Pipette oder mit dem automatischen Auftragegerät "TLC-Applicator" der Firma ICN, Eschwege.

Die UV-Absorptionsspektren wurden mit einem ZEISS - Spektralphotometer DMR 21 mit Schreiberautomatik aufgenommen. Die IR-Spektren wurden in KBr-Presslingen mit einem PERKIN-ELMER - Infracord-Spektralphotometer, Modell 137, von Frl. Dr. G. V o l z aufgenommen, wofür ich mich an dieser Stelle bedanken möchte.

Für die mit dem CH-4-Gerät der Firma VARIAN-ATLAS erhaltenen Massenspektren und deren Diskussion danke ich Herrn Dr. A. Haag, Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg.

Den verwendeten getrockneten Chlorwasserstoff leitete man zur Trocknung durch eine Gaswaschflasche mit konz. Schwefelsäure.

Ammoniakgas wurde zur Trocknung durch zwei mit Kaliumhydroxid-Plätzchen gefüllte Säulen mit einem Durchmesser von 2.5 cm und einer Länge von 0.5 m geleitet. Mit Ammoniakgas gesättigter absol. Alkohol wurde durch anfangs kräftiges und gegen Ende langsames, zweistündiges Einleiten von getrocknetem Ammoniakgas in absol. Alkohol bereitet.

Die Umsetzungen unter Stickstoff wurden in Reagenzgläsern der angegebenen Weite durchgeführt, die mit einem durchbohrten, mit einem Dreivegehahn versehenen Gummistopfen verschlossen wurden. Am zweiten Schenkel des Dreivegehahnes war ein mit Stickstoff gefüllter Gummiballon. Über den dritten Schenkel evakuierte man mit einer Wasserstrahlpumpe und ließ durch entsprechendes Drehen des Dreivegehahnes Stickstoff einströmen. Diese Operation wurde zweimal wiederholt, um die Apparatur weitgehend luftfrei zu machen.

Unter Vakuum (i. Vak.) ist das mit der Wasserstrahlpumpe erreichbare Vakuum zu verstehen. Zum Eindampfen von Lösungsmitteln i. Vak. wurde ein BÜCHI - ROTAVAPOR R verwendet.

Unter Äthanol ist 96 proz. Äthanol, vergällt mit 1 % Petroläther, zu verstehen. Unter Petroläther ist das bei 40-60°C und unter Ligroin das bei 90-100°C siedende Gemisch flüssiger Paraffin-Kohlenwasserstoffe zu verstehen. Als Chloroform wurde Chloroform DAB 7, stabilisiert mit 1 % Äthanol, verwendet. Die Angaben von Lösungsmittelmengen beziehen sich auf Raumteile. Als Aktivkohle diente Medizinische Kohle DAB 7.

Der verwendete 5 proz. Pd/C Katalysator wurde nach Gattermann¹⁰²⁾ bereitet, als Raney-Nickel stand "Raney-Nickel, gebrauchsfertig" (BAYER AG) zur Verfügung. Als Hartfilter wurden Filter "Düren Nr. 637" der Firma MACHEREY, NAGEL & Co., Düren, verwendet.

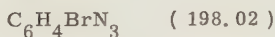
Die Angaben über trypanocide Wirksamkeit im Mäuseversuch verdanke ich den Versuchen von Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. E. F i n k in unserem Biologischen Prüfungslaboratorium.

3.2. Anilinobenzotriazole

5-Brombenzotriazol (1)^{55, 56)}

In einem Becherglas wurden 18,7 g (0,1 mol) 3,4-Diaminobrombenzol⁵⁴⁾ in 150 ml 2 N Schwefelsäure heiß gelöst. Unter kräftigem Rühren kühlte man im Eisbad auf 5°C ab, wobei eine feinkristalline Suspension entstand. Diese wurde mit 7,5 g (0,11 mol) Natriumnitrit in 12 ml Wasser in einem Guß diazotiert. Unter weiterem Rühren wurde das Reaktionsgemisch auf 60-70°C erwärmt und dann unter guter Kühlung 2 Stunden stehengelassen. Das braune Rohprodukt wurde abgenutscht, mit 50 ml Wasser gewaschen und aus etwa 1,8 l Wasser umgelöst. Nach dem Erkalten erhielt man 15,8 g (79,8 % d.Th.) eines leicht orange gefärbten Pulvers, das einen Schmp. von 155-157°C zeigte. Eine aus Benzol umgelöste Probe wurde bei 110°C getrocknet, wobei sie das Kristallbenzol verlor. Der Schmp. stieg nach dem Umlösen auf 158-159°C. (Schmp. Lit. : 158-159°C⁵⁵⁾, 157-158°C⁵⁶⁾).

Im DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton 9 + 1 zeigte sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht ein Fleck mit hRf 25.



Das MS zeigte einen Molekülpeak m/e von 197/199

Umsetzung von 5-Brombenzotriazol (1) mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure zu 1- und 2- sowie 3-Amino-5-brombenzotriazol

9,9 g (0,05 mol) 5-Brombenzotriazol (1) wurden in 100 ml 7 %iger Natronlauge bei etwa 60°C gelöst. Unter kräftigem Rühren gab man im Verlauf von 15 min 14,5 g (0,13 mol) Hydroxylamin-O-sulfonsäure⁴⁸⁾

portionsweise zu, wobei die Temperatur $60-70^{\circ}\text{C}$ nicht übersteigen darf. Anschließend wurde die Lösung, aus der bald ein dunkelbraunes, öliges Produkt abgeschieden wurde, 30 min unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Unter weiterem Rühren ließ man auf Raumtemperatur erkalten und schüttelte 3mal mit je 150 ml Äther aus. Nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat leitete man unter Kühlung 30 min lang trockenes Chlorwasserstoffgas ein. Das ausgefallene Produkt wurde abgenutscht, mit Äther gewaschen und 24 h im evakuierten Exsikkator über P_2O_5 und KOH getrocknet.

Man erhielt 9.5 g (76.5 % d. Th.) rohes 1-Amino-5-brombenzotriazolhydrochlorid als hellbraunes Pulver, das zur Weiterverarbeitung geeignet war.

Das salzsaure, ätherische Filtrat wurde i. Vak. eingedampft, zweimal mit je 20 ml Äther versetzt und jeweils wieder bis zur Trockene eingengt. Der braune Rückstand des rohen Gemisches von 2- und 3-Amino-5-brombenzotriazol wog 1,5 g (14 % d. Th.) und war zur Weiterverarbeitung geeignet.

Im DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton 9+1 war nach dem Besprühen mit 4-Dimethylaminobenzaldehydlösung ein gelber Fleck mit hRf 40 und ein weiterer mit hRf 79 erkennbar.

1-Amino-5-brombenzotriazol (2)

a. Aus dem Hydrochlorid des 1-Amino-5-brombenzotriazol:

Eine Probe von 1 g des rohen Hydrochlorids wurde mit 2 N Natriumcarbonatlösung einige Minuten zum Sieden erhitzt, mit der doppelten Menge Wasser versetzt, nach dem Erkalten das ausgefallene weiße Produkt abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach zweimaligem Umlösen aus der etwa dreißigfachen Menge Äther unter Zusatz von Aktivkohle erhielt man feine, fast farblose Kristallnadeln, die einen

Schmp. von 152-154°C zeigten.

Im DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton 9 + 1 zeigte sich nach dem Besprühen mit 4-Dimethylaminobenzaldehydlösung ein gelber Fleck mit hRf 15.

21.3 mg Substanz in Eisessig: 1.92 ml 0.1 N HClO_4 in Dioxan,
F = 0.535

$\text{C}_6\text{H}_5\text{BrN}_4$ (213.04) Ber.: Äquiv.-Masse = 213.0
Gef.: Äquiv.-Masse = 206.5

2.15 mg Substanz/ml Aceton = 0.01 mol/l
Ber.: Mol.-Masse = 213.0
Gef.: Mol.-Masse = 215.0

Das MS zeigte einen Molekülpeak m/e von 212/214

b. Aus Mesoxalsäurediäthylester-4-brom-2-nitrophenylhydrazon:

Mesoxalsäurediäthylester-4-brom-2-nitrophenylhydrazon (5a)

32.5 g (149.8 mmol) 4-Brom-2-nitroanilin wurden mit 45 ml konz. Salzsäure unter Rühren versetzt und zu der entstandenen feinen Suspension des Hydrochlorids 100 ml Wasser gegeben. Nach tropfenweiser Zugabe von 12.1 g (175.3 mmol) Natriumnitrit in 100 ml Wasser unter Kühlung im Eis/Kochsalzbad rührte man bei Raumtemperatur, bis eine fast klare Lösung entstanden war.

In einem Becherglas rührte man eine Suspension aus 24 g (157.6 mmol) Malonsäurediäthylester und 100 ml Wasser und tropfte im Eis/Kochsalzbad die Diazoniumsalzlösung während einer Stunde bei 5°C zu. Die Lösung wurde durch portionsweise Zugabe von Natriumcarbonat alkalisch gehalten. Anschließend wurde mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt, 30 min gerührt, das dunkelbraune Produkt abgenutscht, mit Wasser gewaschen und trocken gesaugt.

Nach dem Trocknen im Trockenschrank bei 50°C erhielt man 41 g

(70.4 % d. Th.) dunkelbraunes Pulver vom Schmp. $91-95^{\circ}\text{C}$, das zur Weiterverarbeitung geeignet war. Nach zweimaligem Umlösen einer Probe aus 90 %igem Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle erhielt man braune Kristalle, die bei $107-108^{\circ}\text{C}$ schmolzen.

Im DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton 9 + 1 zeigte sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht ein dunkler Fleck mit hRf 40.

IR (KBr) : 3300 cm^{-1} (NH), 1340 und 1560 cm^{-1} (NO_2)
 1740 cm^{-1} (CO-O-)

3.779 mg Substanz/ml Aceton = 0.0099 mol/l

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_6$	(388.98)	Ber. : Mol.-Masse	= 388.9
		Gef. : Mol.-Masse	= 381.7

Mesoxalsäurediäthylester-2-amino-4-bromphenylhydrazon (5b)

Zu einer Suspension von 30 g (77.1 mmol) 5a in 300 ml Methanol gab man 2.5 g Pd/C 5 % als Katalysator und hydrierte in einer Hydrierente bei Normaldruck, bis nach 6 h etwa 8 l Wasserstoff aufgenommen worden waren (theoretische Menge: 5.2 l). Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde i. Vak. soviel Lösungsmittel abdestilliert, bis das Produkt auszufallen begann. Zur vollständigen Ausfällung ließ man 2 h im Kühlschrank stehen, nutschte ab und wusch mit wenig Methanol nach. Man erhielt nach dem Trocknen bei 70°C 13.5 g (49 % d. Th.) eines gelben Pulvers, das einen unscharfen Schmp. von $115-120^{\circ}\text{C}$ zeigte.

Nach zweimaligem Umlösen aus Methanol stieg der Schmp. auf $122-123^{\circ}\text{C}$. Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton 9 + 1 zeigte nach dem Besprühen mit 4-Dimethylaminobenzaldehydlösung einen gelben Fleck mit hRf 53.

IR (KBr) 3400 cm^{-1} (NH, NH_2), 1740 cm^{-1} (CO-O-)

3.090 mg Substanz/ml Aceton = 0.0089 mol/l :

$C_{13}H_{16}BrN_3O_4$ (358.99) Ber. : Mol.-Masse = 358.9
Gef. : Mol.-Masse = 347.2

Diäthylmesoxyliden-1-amino-5-brombenzotriazol (6)

11.25 g (31.3 mmol) (5b) in 250 ml Methanol wurden mit einer Lösung von 5.9 g (85.5 mmol) Natriumnitrit in 40 ml Wasser versetzt und tropfenweise zu einer Mischung von 20 ml konz. Salzsäure und 20 ml Wasser gegeben, wobei eine Temperatur von 0-5°C eingehalten wurde. Es entstand ein schwarzes, teerartiges Produkt, von dem die überstehende Flüssigkeit abdekantiert wurde. Das Rohprodukt wurde in 60 ml Benzol gelöst und auf eine Säule mit Kieselgel 40 (Merck) (15 x 4 cm) gegeben. Mit etwa 1.5 l Benzol wurde erschöpfend eluiert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der halbfeste, gelbe Rückstand wog 8.6 g (74.3 % d. Th.) und konnte ohne Reinigung weiter verarbeitet werden.

Eine Probe von 3.6 g wurde auf einer Tonplatte ausgestrichen, nach dem Eindringen der öligen Bestandteile das nunmehr feste Produkt abgehoben und aus 80 %igem Äthanol umgelöst. Das zitronengelbe, feine Kristallpulver schmolz bei 130-131°C und wog 1.06 g.

Im DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton 9 + 1 zeigte sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht ein dunkler Fleck mit R_f 68.

IR (KBr) : kein NH, 1740 cm^{-1} (CO-O-)

2.73 mg Substanz/ml Aceton = 0.0075 mol/l :

$C_{13}H_{13}BrN_4O_4$ (369.17) Ber. : Mol.-Masse = 369.1
Gef. : Mol.-Masse = 364.0

Hydrolyse von (6) zu 1-Amino-5-brombenzotriazol (2)

5 g (13.5 mmol) (6) wurden mit 30 ml konz. Salzsäure versetzt und 4 h lang gerührt. Nach Zugabe von 50 ml Wasser rührte man nochmals 30 min und filtrierte. Das Filtrat wurde mit Kaliumcarbonatlösung vorsichtig alkalisch gemacht und 3 mal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und der Äther i. Vak. abgezogen. Nach dem Umlösen aus etwa 15 ml Äther erhielt man 0.12 g (14.1 % d.Th.) weiße, feine Nadeln, die bei 154-156°C schmolzen.

Im DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton 9 + 1 zeigte sich nach dem Besprühen mit 4-Dimethylaminobenzaldehydlösung ein gelber Fleck mit hRf 15.

Der Mischschmp. mit dem unter a. hergestellten Produkt zeigte keine Depression.

1.97 mg Substanz/ml Aceton = 0.0092 mol/l :

$C_6H_5BrN_4$ (213.04)	Ber. : Mol.-Masse = 213.0
	Gef. : Mol.-Masse = 214.1

Das MS zeigte einen Molekülpeak m/e von 212/214 und die gleiche Fragmentierung wie das unter a. hergestellte Produkt.

2- und 3-Amino-5-brombenzotriazol (3) und (4)

200 mg des rohen Gemisches wurden in 5 ml Äther gelöst und mit einer Pipette bandförmig auf eine Kieselgel-Dickschichtplatte aufgetragen, wobei nach jedem Auftragen mit dem Föhn getrocknet wurde. Anschließend wurde die Platte zweimal mit dem Fließmittel Benzol/Aceton 9 + 1 entwickelt. Ein schmaler Rand der Platte wurde zur Kenntlichmachung der Zonen mit 4-Dimethylamino-benzaldehydlösung besprüht. Die Zonen mit den hRf-Werten 35-41 und 76-80 wurden mit dem Spatel abgehoben und jede zweimal mit je 25 ml Äther digeriert. Die Filtrate wurden

i. Vak. eingedampft, die Rückstände zur Entfernung restlichen Kieselgels in einer Mischung aus 20 ml Äther und 20 ml Petroläther aufgenommen, über ein Hartfilter abgenutscht und die Filtrate i. Vak. eingedampft.

Nach dem Trocknen über P_2O_5 erhielt man 54 mg eines bräunlichen Produkts aus der Zone mit hRf 35-41, das bei $134^{\circ}C$ schmolz und massenspektrometrisch 2-Amino-5-brom-benzotriazol (3) zugeordnet werden konnte.

Die Zone mit hRf 76-80 ergab 38 mg gelbliches Produkt, das bei $123-124^{\circ}C$ schmolz, und bei dem es sich dem Massenspektrum nach um 3-Amino-5-brom-benzotriazol (4) handelte.

Die MS zeigten für beide Produkte einen Molekülpeak m/e von 212/214.

9,75 mg Substanz (3) : 0,81 ml 0,1 N $HClO_4$ in Dioxan, $F = 0,5715$

12,60 mg Substanz (4) : 1,04 ml 0,1 N $HClO_4$ in Dioxan, $F = 0,5715$

$C_6H_5BrN_4$ (213,04)

Ber. : Äquiv.-Masse = 213,0

Gef. : Äquiv.-Masse = 210,6 (3)

Gef. : Äquiv.-Masse = 211,9 (4)

5-Brom-1-(4-cyanoanilino)-benzotriazol (7a)

10,5 g 1-Amino-5-brom-benzotriazol-hydrochlorid (2) entspr. 8,96 g (42 mmol) Base , 9,69 g (80 mmol) 4-Fluorbenzonitril und 17,91 g (168 mmol) wasserfreies Natriumcarbonat wurden in 110 ml Dimethylformamid 4 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde heiß filtriert, mit 40 ml Dimethylformamid nachgewaschen und das Filtrat i. Vak. eingeeengt, bis das Produkt auszufallen begann. Nach dem Erkalten wurde der Niederschlag abgenutscht und getrocknet. Man erhielt 9,1 g (68,9 % d. Th.) eines leicht gelblich gefärbten Pulvers, das bei $240-245^{\circ}C$ schmolz. Nach dem Umlösen aus 60 ml Chlorbenzol stieg der Schmp. auf $256-258^{\circ}C$.

Eine Probe zeigte nach zweimaligem, weiterem Umlösen einen Schmp. von 257-259°C.

Im DC mit dem Fließmittel Benzol zeigte sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoreszeinlösung unter UV-Licht ein Fleck mit hRf 58.

31,21 mg Substanz: 1,03 ml 0,1 N AgNO₃, F = 0,963

C ₁₃ H ₈ BrN ₅	(314,13)	Ber.:	Br = 25,43 %
		Gef.:	Br = 25,19 %

3,17 mg Substanz/ml Aceton = 0,0104 mol/l

Ber.: Mol.-Masse = 314,1

Gef.: Mol.-Masse = 304,8

Das MS zeigte einen Molekülpeak m/e von 313/315

5-Brom-2- und 3-(4-cyanoanilino)-benzotriazol (8a)

6 g (28,1 mmol) des Isomerengemisches aus (3) und (4), 6,5 g (53,6 mmol) 4-Fluorbenzonitril und 12 g (113,2 mmol) wasserfreies Natriumkarbonat wurden in 100 ml Dimethylformamid 4 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten goß man das Reaktionsgemisch in 1 l Eiswasser und rührte, bis ein braunes, flockiges Produkt ausfiel. Nach dem Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen wurde das dunkelbraune Rohprodukt in 150 ml kochendem Äthanol gelöst, mit zwei Spatelspitzen Kohle versetzt und nach dem Filtrieren etwa 100 ml Wasser in der Weise zugefügt, daß die kochende Lösung eben noch klar blieb. Nach dem Erkalten wurde der Niederschlag auf einer Nutsche gesammelt und bei 100°C getrocknet. Er wog 3,2 g (36,2 % d.Th.) und schmolz bei 139-145°C. Nach zweimaligem Umlösen einer Probe aus 60proz. Äthanol erhielt man ein orangefarbenes Pulver, das bei 141-149°C schmolz.

Das DC zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen Fleck mit hRf 60 und einen weiteren mit hRf 71.

35.12 mg Substanz: 1.11 ml 0.1 N AgNO_3 , F = 1.0

Ber.: Br = 25.43 %

Gef.: Br = 25.22 %

3.20 mg Substanz/ml Aceton = 0.0095 mol/l :

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{BrN}_5$ (314.13) Ber.: Mol.-Masse = 314.1

Gef.: Mol.-Masse = 336.8

5-Cyano-1-(4-cyanoanilino)-benzotriazol (7b)

5 g (15.9 mmol) (7a) wurden mit 10 g (111 mmol) Kupfer(I)-cyanid verrieben, die Mischung mit 30 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrt, Chinolin versetzt und in einem Spitzkolben mit aufgesetztem Steigrohr 30 min zum schwachen Sieden erhitzt. Die heiße Schmelze wurde unter kräftigem Rühren in 300 ml einer 10 %igen Natriumcyanidlösung gegossen und die Suspension mit 100 ml Ligroin überschichtet, das sich durch gelöstes Chinolin bald braun färbte und abdekantiert wurde. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt, nach einstündigem Rühren abgenutscht, mit Wasser und Ligroin gewaschen und der Filterrückstand in 200 ml einer 5 %igen Natriumcyanidlösung suspendiert. Nach Überschichten mit 150 ml Ligroin wurde nochmals eine Stunde gerührt, abgenutscht, mit Wasser, Ligroin und Äther gewaschen und bei 100°C im Trockenschrank getrocknet. Das olivgrüne, pulverförmige Rohprodukt wog 4.0 g. Es wurde in 100 ml Aceton suspendiert und auf eine mit Aluminiumoxid "neutral" beschickte Säule (15 x 3 cm) gegeben. Mit 400 ml Aceton wurde eluiert, das Eluat i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus 35 ml Chlorbenzol umgelöst. Nach dem Trocknen wog das leicht gelb gefärbte Pulver 2.2 g (53.1 % d.Th.) und schmolz bei 240-244°C.

Eine zweimal aus Chlorbenzol unter Zusatz von Aluminiumoxid "neutral" umgelöste Probe zeigte einen Schmp. von 245-247°C.

Im DC mit dem Fließmittel Benzol zeigte sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung unter UV-Licht ein dunkler Fleck mit R_f 32.

1,700 mg Substanz/ml Tetramethylharnstoff = 0,0069 mol/l:

$C_{14}H_8N_6$ (260,25)	Ber. : Mol. -Masse = 260,2	N = 32,29 %
	Gef. : Mol. -Masse = 246,4	N = 30,4 %

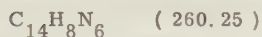
Das MS zeigte einen Molekülpeak m/e von 260.

5-Cyano-2- und 3-(4-cyanoanilino)-benzotriazol (8b)

5,8 g (18,4 mmol) (8a) wurden mit 11,6 g (129 mmol) Kupfer(I)-cyanid verrieben, 30 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrtes Chinolin zugefügt und das Gemisch in einem Reagenzglas im Luftbad 30 min zum schwachen Sieden erhitzt. Die heiße Schmelze wurde in einen Mörtel gegossen, nach dem Erkalten fein verrieben und 4 mal mit je 250 ml heißem Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformphasen wurden 4 mal mit je 200 ml 2 N Salzsäure geschüttelt, danach 2 mal mit je 200 ml Wasser gewaschen, über entwässertem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 40 ml Aceton gelöst und auf eine mit Aluminiumoxid "neutral" beschickte Säule (10 x 4 cm) gegeben. Mit 1,5 l eines Gemisches aus Benzol/Aceton 9 + 1 wurde eluiert, das Eluat in Portionen zu etwa 50 ml aufgefangen und die einzelnen Fraktionen dünnschichtchromatographisch geprüft. Die Fraktionen der Substanzen mit den R_f -Werten 27 und 63 wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde aus 70 ml 90proz. Essigsäure unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Man erhielt 0,56 g (11,6 % d. Th.) eines hellbraunen Pulvers vom Schmp. 169-172°C. Eine nochmals umgelöste Probe zeigte keine weitere Erhöhung des Schmelzpunktes.

Im DC mit dem Fließmittel Benzol waren nach dem Besprühen mit Na-

trium-Fluoresceinlösung unter UV-Licht bloß zwei dunkle Flecken mit hRf 27 und hRf 63 zu erkennen.



Ber.: N = 32.29 %

Gef.: N = 32.52 %

5-Amidino-1-(4-amidinoanilino)-benzotriazol-dihydrochlorid (7c)

In einem trockenen 1 l-Rundkolben suspendierte man 3.0 g (11.5 mmol) (7b) in einer Mischung aus 18 ml (309 mmol) absolutem Äthanol und 360 ml über Calciumchlorid getrocknetem Chloroform. In diesen Ansatz leitete man bei Raumtemperatur trockenes Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung ein. Die nunmehr klare Lösung überführte man in eine trockene 0.7 l Sektflasche und schüttelte liegend mechanisch, bis nach 8 d im IR-Spektrum einer Probe keine Nitrilbande bei 2250^{-1} mehr erkennbar war. Von der beim Schütteln entstandenen Suspension destillierte man bei $20-30^{\circ}\text{C}$ Wasserbadtemperatur i. Vak. das Lösungsmittel ab, gab zweimal je 20 ml trockenes Chloroform zu und engte jedesmal wieder bis zur Trockene ein.

Den Rückstand löste man in 360 ml mit trockenem Ammoniakgas gesättigtem, absolutem Äthanol und schüttelte die fast klare Lösung in einer trockenen 0.7 l Sektflasche 8 d lang mechanisch. Die nur leicht getrübbte Lösung wurde i. Vak. bei 35°C Wasserbadtemperatur bis zur Trockene eingengt, der gelbe Rückstand mit 160 ml 2 N Salzsäure versetzt und 30 min gerührt, bis eine feine Suspension entstanden war, die über ein Hartfilter abgenutscht und mit 20 ml 2 N Salzsäure gewaschen wurde. Das leicht gelblich gefärbte Produkt wurde in 200 ml Wasser gelöst, filtriert und das Filtrat mit 2 l Aceton unter gutem Rühren versetzt. Das ausgefallene, voluminöse Produkt wurde nach dem Abnutschen und Waschen mit 50 ml Aceton 24 h i. Vak. über P_2O_5 und KOH getrocknet. Nach 24 stündigem Nachtrocknen in der Trockenpistole

bei 95°C erhielt man 2,38 g (56,2 % d.Th.) eines fast weißen Pulvers, das bei 296-298°C unter Zersetzung schmolz. Die Wasserlöslichkeit bei 20°C betrug etwa 2 % (g/g).

Das DC zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen Fleck mit hRf 44.

10,60 mg Substanz: 1,08 ml 0,1 N HClO_4 in Dioxan, $F = 0,542$

17,41 mg Substanz: 0,992 ml 0,1 N AgNO_3 , $F = 0,960$

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_8$	(367,22)	Ber. : Äquiv.-Masse	= 183,6
			Cl = 19,30 %
		Gef. : Äquiv.-Masse	= 179,8
			Cl = 19,36 %

5-Amidino-2- und 3-(4-amidinoanilino)-benzotriazol-dihydrochlorid (8c)

Die Lösung von 1 g (3,84 mmol) (8b) in 120 ml über Calciumchlorid getrocknetem Chloroform wurde in einer Gaswaschflasche mit 6 ml (103 mmol) absolutem Äthanol versetzt und anschließend bei Raumtemperatur trockenes Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung eingeleitet. Der Ansatz wurde in einer trockenen 0,375 l Sektflasche 7 d lang liegend mechanisch geschüttelt, bis das IR-Spektrum einer Probe keine Nitrilbande mehr bei 2250⁻¹ aufwies. Die klare, bräunlich gefärbte Lösung wurde bei Raumtemperatur i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 120 ml mit trockenem Ammoniakgas gesättigtem, absolutem Äthanol versetzt und 8 d lang in einer trockenen 0,375 l Sektflasche liegend mechanisch geschüttelt. Die klare Lösung wurde i. Vak. bei 30°C Wasserbadtemperatur eingedampft, der gelb-braune Rückstand mit 50 ml 2N Salzsäure versetzt und 30 min gerührt. Die entstandene, feine Suspension wurde über ein Hartfilter scharf abgesaugt, mit 5 ml 2N Salzsäure gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 und Kaliumhydroxid getrocknet.

Das grüngelb gefärbte Produkt wurde in 70 ml Wasser gelöst, filtriert und das Filtrat mit etwa 1 l Aceton unter Rühren versetzt. Der hellgelbe, voluminöse Niederschlag wurde über ein Hartfilter abgenutscht und 12 h im evakuierten Exsiccator, danach 40 h in der Trockenspistole bei etwa 90°C getrocknet. Man erhielt 445 mg (31.5 % d.Th.) gelbgrünes Pulver, das bei 325-328°C unter Zersetzung schmolz. Die Wasserlöslichkeit bei 20°C betrug etwa 0.5 % (g/g).

Im DC zeigten sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht zwei dunkle Flecke mit hRf 48 und hRf 67. Mit dem Fließmittel n-Butanol gesättigt mit 1 N Salzsäure beobachtete man die hRf-Werte 35 und 54.

8.01 mg Substanz: 0.78 ml 0.1 N HClO₄ in Dioxan, F = 0.560

13.5 mg Substanz: 0.762 ml 0.1 N AgNO₃, F = 0.960

C₁₄H₁₆Cl₂N₆ (367.22) Ber.: Äquiv.-Masse = 183.6 Cl = 19.3 %
Gef.: Äquiv.-Masse = 183.1 Cl = 19.21 %

3.3. 2-Anilinobenzothiazole

4-Acetaminobenzonitril (9) 41,42)

10 g ($\hat{=}$ 7,77 g = 64.1 mmol) Aminobenzaldehyd (techn., 77,7proz.) und 8 g (115 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid wurden in 60 ml Pyridin gelöst und portionsweise mit 26 ml Acetanhydrid versetzt, wobei die Temperatur auf 70-90°C anstieg. Anschließend wurde 90 min im siedenden Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, nach dem Erkalten auf 750 g Eis gegossen, nach mehrstündigem Stehen der Niederschlag abgenutscht, mit kaltem Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Nach weiterem Trocknen bei 90°C im Trockenschrank erhielt man 7.4 g

(72 % d. Th.) blaß ockerfarbenes Pulver vom Schmp. 195-197°C.
(Schmp. Lit. : 205.5°C ⁴²⁾).

$C_9H_8N_2O$ (160.16)

4-Aminobenzonitril (10) ⁴³⁾

7.4 g (46.2 mmol) (9) wurden portionsweise in 55 ml siedende 2 N Salzsäure eingetragen und nach vollständiger Lösung noch 10 min unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 2 N Ammoniakflüssigkeit alkalisch gemacht und das ausgefallene Produkt nach guter Kühlung im Eisbad abgenutscht. Aus etwa 40 ml Wasser wurde unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Nach dem Trocknen bei 50°C erhielt man 2.4 g (44 % d. Th.) fast farbloser Kristallnadeln, die einen Schmp. von 83-85°C zeigten (Schmp. Lit. : 86-88°C ⁴³⁾).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen Fleck mit R_f 12.

$C_7H_6N_2$ (118.13)

6-Cyano-2-(4-cyanoanilino)-benzothiazol (11a) ⁴⁰⁾

6.4 g (22.9 mmol) N, N'-Bis-(4-cyanophenyl)-thioharnstoff wurden in 80 ml Chloroform gelöst, 8 ml (155 mmol) Brom zugefügt und der Ansatz 30 min unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der feinkristalline, braunrote Niederschlag abgenutscht und mit 10 ml Chloroform gewaschen. Das Hydropentabromid wurde in etwa 120 ml schwefliger Säure suspendiert und unter gutem Rühren solange Schwefeldioxid eingeleitet, bis eine feine, gelbe Suspension entstanden war. Mit konz. Ammoniakflüssigkeit wurde alkalisch gemacht, das gelbe Produkt abgenutscht und mit 60 ml heißem Wasser gewaschen.

Nach dem Trocknen wurde das Rohprodukt in etwa 50 ml Aceton gelöst, auf eine Säule mit Kieselgel 40 ("Merck") (12 x 3 cm) gegeben und mit etwa 1 l Benzol/Aceton 5 + 5 eluiert. Das Eluat wurde in Fraktionen zu 30 ml aufgefangen, die dünnschichtchromatographisch reinen Fraktionen vereinigt und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde aus 80 ml eines Gemisches aus Alkohol/Essigester umgelöst. Das ausgefallene Produkt wog 1.9 g. Durch Einengen der Mutterlauge auf 50 ml erhielt man nochmals 0.1 g, so daß die Gesamtausbeute 2.0 g (31.4 % d. Th.) vom Schmp. 284-286°C betrug (Schmp. Lit. : 222°C ⁴⁰). Im DC zeigte sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht ein Fleck mit R_f 41.

$C_{15}H_8N_4S$	(276.30)	Ber. : N = 20.27 %
		Gef. : N = 19.95 %

Das Massenspektrum zeigte einen Molekülpeak m/e von 276.

6-Amidino-2-(4-amidinoanilino)-benzothiazol-dihydrochlorid (11b)

Die Suspension von 2 g (7.2 mmol) (11a) in 200 ml über Calciumchlorid getrocknetem Chloroform wurde mit 10 ml (171 mmol) absolutem Äthanol versetzt. Anschließend leitete man 2 h trockenes Chlorwasserstoffgas ein, wobei eine fast klare Lösung entstand. Diese wurde in eine trockene 0.375 l Sektflasche gefüllt und bei Raumtemperatur 8 d liegend mechanisch geschüttelt, bis das IR-Spektrum einer Probe keine Nitrilbande bei 2250^{-1} mehr aufwies. Daraufhin destillierte man das Lösungsmittel i. Vak. bei 30°C Wasserbadtemperatur von dem voluminösen Niederschlag ab und nahm den Rückstand sofort in 200 ml ammoniakgesättigtem, absolutem Äthanol auf, in welchem er sich bis auf einen geringen Rest klar löste. Nach 8-tägigem Schütteln in einer 0.375 l Sektflasche destillierte man das Lösungsmittel i. Vak. ab, teigte den gelben Rückstand mit 30 ml 2N Salzsäure an, saugte über ein Hartfilter ab und wusch mit 10 ml 2N Salzsäure nach.

Das Rohprodukt wurde in 170 ml Wasser gelöst, von dem geringen, unlöslichen Anteil abfiltriert und unter gutem Rühren mit der 10-fachen Menge Aceton versetzt. Der voluminöse Niederschlag wurde über ein Hartfilter abgenutscht und 24 h i. Vak. über P_2O_5 und KOH getrocknet. Anschließend wurde 24 h in der Trockenpistole nachgetrocknet. Man erhielt 1.57 g (56.6 % d. Th.) schwach ockerfarbenes Pulver, das sich zwischen 310 und 312°C zersetzte. Die Wasserlöslichkeit bei Raumtemperatur betrug etwa 1 % (g/g).

Das DC zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen Fleck mit hRf 52.

19.0 mg Substanz: 0.963 ml 0.1 N $HClO_4$ in Dioxan, F = 0.785

19.7 mg Substanz: 1.015 ml 0.1 N $AgNO_3$, F = 1.0057

$C_{15}H_{16}Cl_2N_6S$	(383.28)	Ber.:	Äquiv.-Masse = 191.6	Cl = 18.49%
		Gef.:	Äquiv.-Masse = 197.1	Cl = 18.21%

3.4. 2-Phenoxybenzimidazole

5-Cyano-2-(4-cyanophenoxy)-benzimidazol (12a)

9.4 g (33.7 mmol) Kalium-t-butoxid wurden unter leichtem Erwärmen in 120 ml Dimethylsulfoxid gelöst, 10 g (33.9 mmol) 4-Hydroxy-benzonitril zugefügt und die Mischung gerührt, bis alles gelöst war. Dann setzte man 10 g (56.3 mmol) 2-Chlor-5-cyano-benzimidazol²⁸⁾ zu und erhitze 4 h unter Rückfluß zum Sieden. Vom Lösungsmittel wurden etwa 70 ml abdestilliert, nach 24 h das ausgefallene Produkt abgenutscht, gründlich mit Wasser gewaschen, in 180 ml kaltem Aceton gelöst und filtriert. Das Aceton wurde i. Vak. abdestilliert,

der Rückstand 2mal mit je 200 ml Chloroform 10 min digeriert und jeweils abgenutscht. Der getrocknete Filtrerrückstand wurde aus etwa 60 ml 50proz. Essigsäure umgelöst. Man erhielt 3,3 g (22.6 % d. Th.) eines hellbraunen Pulvers, das bei 305°C unter Zersetzung sinterte.

Eine nochmals aus 50proz. Essigsäure umgelöste Probe sinterte bei 306°C unter Zersetzung.

Im DC mit dem Fließmittel Chloroform/Aceton 85+15 zeigte sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht ein dunkler Fleck mit hRf 39.

2.33 mg Substanz/ml Aceton = 0.009 mol/l :

$C_{15}H_8N_4O$ (260.24)

Ber. : Mol. -Masse = 260.2

Gef. : Mol. -Masse = 258.9

Das MS zeigte das Molekülion m/e 259.

5-Amidino-2-(4-amidinophenoxy)-benzimidazol-dihydrochlorid (12b)

Die Suspension von 1.5 g (5.7 mmol) (12a) in 120 ml trockenem Chloroform wurde mit 7 ml (120 mmol) absolutem Äthanol versetzt. Unter Feuchtigkeitsausschluß leitete man anschließend bis zur Sättigung trockenes Chlorwasserstoffgas ein, überführte die Suspension in eine trockene 0.375 l Sektflasche und schüttelte bei Raumtemperatur liegend mechanisch. Nach 8 d zeigte das IR-Spektrum einer Probe keine Nitrilbande bei 2250 cm^{-1} mehr. Daraufhin wurde der Ansatz i. Vak. zur Trockene eingedampft und in 120 ml mit trockenem Ammoniakgas gesättigtem, absolutem Äthanol aufgenommen, wobei fast vollständige Lösung eintrat. In einer 0.375 l Sektflasche wurde nochmals 8 d lang mechanisch geschüttelt. Von der entstandenen Suspension wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der trockene Rückstand mit 35 ml 2 N Salzsäure versetzt. Da die Substanz zu einem großen Teil in Lösung

ging, versetzte man mit 7 ml konz. Salzsäure, saugte den Niederschlag nach einer halben Stunde über ein Hartfilter ab und wusch mit 2 ml 5 N Salzsäure nach. Zur Vervollständigung der Fällung wurde das Filtrat auf -15°C gekühlt, der gebildete Niederschlag ebenfalls abgesaugt, mit einigen Tropfen 5 N Salzsäure gewaschen und mit dem ersten Niederschlag vereinigt.

Zur Reinigung wurde das Produkt in 40 ml Wasser gelöst, filtriert, mit 15 ml konz. Salzsäure versetzt und 2 h auf -15°C gekühlt. Das ausgefallene Produkt wurde über ein Hartfilter abgenutscht, mit 2 ml 5 N Salzsäure gewaschen und 24 h i. Vak. über P_2O_5 und KOH getrocknet. In der Trockenpistole wurde 40 h bei 95°C nachgetrocknet. Man erhielt 820 mg (38,8 % d.Th.) eines fast weißen Pulvers, das bei $334-337^{\circ}\text{C}$ unter Zersetzung schmolz. Die Wasserlöslichkeit bei Raumtemperatur betrug etwa 3 % (g/g).

Im DC zeigte sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht ein Fleck mit R_f 58.

10.3 mg Substanz: 0.740 ml 0.1 N HClO_4 in Dioxan, $F = 0.771$

20.2 mg Substanz: 1.112 ml 0.1 N AgNO_3 , $F = 0.9773$

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}$ (367.21)	Ber. : Äquiv. -Masse = 183.6	Cl = 19.3 %
	Gef. : Äquiv. -Masse = 180.5	Cl = 19.0 %

3.5. 2-Phenylthiobenzimidazole

4,4'-Dicyanodiphenyldisulfid (13)

Ein Edeldstahlautoklav von 120 ml Fassungsvermögen wurde auf -35°C gekühlt, 3.31 g (24 mmol) 4-Chlorbenzonitril ⁶⁵⁾ und 4.12 g (73.6 mmol) Natriumhydrosulfid ⁶⁶⁾ hineingegeben. Nach Zugabe von 48 ml flüssigem Ammoniak wurde der Autoklav fest verschlossen und 10 h bei 125°C im Trockenschrank aufbewahrt. Nach gründlichem Abdunsten des Ammoniaks wurde das feste Produkt in 200 ml Wasser aufgenommen und 1 h gerührt. Nach dem Filtrieren wurde das Filtrat mit 2 N Salzsäure angesäuert und nochmals 1 h gerührt. Der gelbe Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und nach dem Trocknen aus 150 ml 50proz. Aceton umgelöst.

Man erhielt 1.29 g (40 % d. Th.) feine, zitronengelbe Kristalle vom Schmp. $211-213^{\circ}\text{C}$.

Nach zweimaligem Umlösen einer Probe aus 50proz. Aceton stieg der Schmp. auf $214-215^{\circ}\text{C}$.

Das DC zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck mit hRf 35.

2.575 mg Substanz/ml Tetramethylharnstoff = 0.0097 mol/l

$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}_2$	(268.35)	Ber. : Mol. -Masse = 268.3	N = 10.43 %
		Gef. : Mol. -Masse = 265.5	N = 10.56 %

Das MS zeigte einen Molekülpeak m/e von 268.

5-Cyano-2-thio-benzimidazol (14)

In 30 ml Äthanol wurden 3.99g (30 mmol) 3,4-Diamino-benzonitril und 5.28 g (33 mmol) Kalium-O-äthylthiocarbonat "Merck" gelöst und nach Zusatz von 8 ml Wasser 4 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nachdem der Ansatz etwas abgekühlt war, gab man 1 g Aktivkohle zu und erhitze nochmals 10 min zum Sieden. Die Kohle wurde abfiltriert und zu dem Filtrat bei einer Temperatur von 60-70°C 30 ml Wasser von der gleichen Temperatur gegeben. Unter gutem Rühren wurde dann eine Mischung aus 3 ml Eisessig und 5 ml Wasser zugegeben, worauf sich nach 1 min ein dicker, gelber Niederschlag bildete, der nach 3-stündigem Stehen im Kühlschrank abgenutscht, mit 15 ml Wasser gewaschen und bei 40°C im Trockenschrank getrocknet wurde. Nach dem Umlösen aus 70 ml 60proz. Äthanol erhielt man 2.2 g (41.9 % d.Th.) grünliches Pulver, das einen Schmp. von 319-322°C zeigte.

Im DC zeigte sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht ein dunkler Fleck mit hRf 27.

IR (KBr): 3300 cm⁻¹ (NH), 2600 cm⁻¹ (SH), 2220 cm⁻¹ (CN).

1.95 mg Substanz/ml Aceton = 0.011 mol/l:

C ₈ H ₅ N ₃ S	(175.20)	Ber. :	Mol. -Masse = 175.2
		Gef. :	Mol. -Masse = 177.3

5-Brom-2-(4-bromphenylthio)-benzimidazol (15a)

1.2 g (21.6 mmol) Kaliumhydroxid und 4.08 g (21.6 mmol) 4-Bromthiophenol wurden in 50 ml Äthanol gelöst, zu der Lösung eine Suspension von 5 g (21.6 mmol) 5-Brom-2-chlor-benzimidazol in 80 ml Äthanol gegeben und die Mischung 4 h unter Rühren und Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert, der

ölige Rückstand mit 60 ml Wasser versetzt und solange gerührt, bis eine feine Suspension entstanden war. Nach dem Umlösen aus 40 ml 80proz. Äthanol erhielt man 5,8 g (69,9 % d. Th.) eines weißen Pulvers, das bei 191°C schmolz.

Das DC zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck mit hRf 58.

2.85 mg Substanz/ml Aceton = 0.0075 mol/l:

$C_{13}H_8Br_2N_2S$	(384.09)	Ber. :	Mol. -Masse = 384.0
		Gef. :	Mol. -Masse = 380.0

5-Cyano-2-(4-cyanophenylthio)-benzimidazol (15b)

a) Aus 5-Brom-2-(4-bromphenylthio)-benzimidazol (15a):

1,5 g (3.9 mmol) (15a) und 3 g (33.5 mmol) Kupfer(I)-cyanid wurden fein miteinander verrieben, in 25 ml Dimethylformamid suspendiert und der Ansatz 20 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch in 200 ml Wasser gegossen, unter kräftigem Rühren 10 g Kaliumcyanid zugefügt und 2 h gerührt. Der gelbe, flockige Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und bei 100°C getrocknet. Das Rohprodukt wurde in 15 ml Aceton gelöst, auf eine Säule mit Kieselgel 40 "Merck" (7 x 2 cm) gegeben und mit etwa 250 ml Benzol eluiert. Das Eluat wurde in Portionen von etwa 20 ml aufgefangen, die Fraktionen dünnschichtchromatographisch auf Reinheit geprüft, die reinen Fraktionen vereinigt und i. Vak. eingedampft. Nach dem Umlösen aus 3 ml Eisessig erhielt man 30 mg (2.8 % d. Th.) eines ockerfarbenen Produkts, das einen Schmp. von 163-166°C zeigte.

Im DC zeigte sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht ein dunkler Fleck mit hRf 57.

1.90 mg Substanz/ml Aceton = 0.007 mol/l :

$C_{15}H_8N_4S$	(276.30)	Ber. : Mol. -Masse = 276.3
		Gef. : Mol. -Masse = 271.4

b) Aus 2-Chlor-5-cyano-benzimidazol ²⁸⁾;

2 g (11.2 mmol) 2-Chlor-5-cyano-benzimidazol, 2.4 g (8.9 mmol) (13), 3.5 g (17.6 mmol) Glukose und 4 g (72 mmol) Kaliumhydroxid wurden in 100 ml Äthanol 6 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der dunkelbraune Rückstand mit 120 ml Wasser versetzt und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Es resultierten 1.69 g (54.3 % d. Th.) vom Schmp. 163-165°C. Nach dem Umlösen aus 40 ml Eisessig unter Zusatz einer Spatelspitze Aktivkohle wog das feinkristalline Produkt 1.23 g (39.5 % d. Th.) und zeigte einen Schmp. von 166-167°C.

Das DC war identisch mit dem unter a) hergestellten Produkt, der Mischschmp. zeigte keine Depression.

1.97 mg Substanz/ml Aceton = 0.0073 mol/l :

$C_{15}H_8N_4S$	(276.30)	Ber. : Mol. -Masse = 276.3
		Gef. : Mol. -Masse = 269.9

5-Cyano-2-(4-cyanophenylthio)-benzimidazol-S,S-dioxid (16a)

1.7 g (6.1 mmol) (15b) wurden in 25 ml Eisessig suspendiert und nach Zusatz von 2 ml (18 mmol) 30proz. Wasserstoffperoxid 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde zur Ausfällung des Sulfons mit 40 ml Wasser versetzt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und mit ca. 5 ml Wasser gewaschen. Nach dem Umkristalli-

sieren aus 15 ml 60proz. Essigsäure erhielt man 760 mg (40.1 % d.Th.) bräunlicher Nadeln, die bei 144-145°C schmolzen.

Das DC zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck mit hRf 70.

3.30 mg Substanz/ml Aceton = 0.0107 mol/l :

$C_{15}H_8N_4O_2S$	(308.30)	Ber. :	Mol. -Masse = 308.3
		Gef. :	Mol. -Masse = 308.4

5-Amidino-2-(4-amidinophenylthio)-benzimidazol-dihydrochlorid (15c)

In einer Gaswaschflasche wurde 1 g (3.6 mmol) (15b) in 100 ml über Calciumchlorid getrocknetem Chloroform suspendiert. Nach Zugabe von 6 ml (106 mmol) absolutem Äthanol wurde unter Feuchtheitsausschluß trockenes Chlorwasserstoffgas bei Raumtemperatur bis zur Sättigung eingeleitet. Die klare Lösung wurde in eine trockene 0.375 l Sektflasche überführt und liegend mechanisch geschüttelt. Nach 8 d zeigte das IR-Spektrum einer Probe keine Nitrilbande mehr bei 2250 cm^{-1} . Daraufhin wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 100 ml mit trockenem Ammoniakgas gesättigtem, absolutem Äthanol gelöst und in einer 0.375 l Sektflasche 8 d liegend mechanisch geschüttelt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand mit 15 ml 2 N Salzsäure angeteigt, über ein Hartfilter abgenutscht und mit 3 ml 2 N Salzsäure gewaschen. Nach 2 d Trocknen im Vakuumexsikkator und 24 h Nachtrocknen in der Trockenpistole bei 90°C, jeweils über P_2O_5 und Kaliumhydroxid, erhielt man 1.04 g (75.3 % d.Th.) eines schwach ockerfarbenen Produkts vom Schmp. 324-327°C (Zers.). Die Wasserlöslichkeit bei Raumtemperatur betrug 4 % (g/g).

Im DC zeigte sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung ein Fleck mit hRf 50.

12.7 mg Substanz: 0.861 ml 0.1 N HClO_4 in Dioxan, $F = 0.753$

18.2 mg Substanz: 0.940 ml 0.1 N AgNO_3 , $F = 1.0$

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{S}$ (383.28)

Ber. : Äquiv.-Masse = 191.6 Cl = 18.49 %

Gef. : Äquiv.-Masse = 195.8 Cl = 18.34 %

5-Amidino-2-(4-amidinophenylthio)-benzimidazol-S,S-dioxid-diacetat (16b)

0.5 g (1.3 mmol) (15c) wurden in 10 ml Eisessig suspendiert und nach Zugabe von 1 ml (9 mmol) 30proz. Wasserstoffperoxid 1 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Es entstand zunächst eine klare Lösung, aus der nach etwa 15 min ein weißer, feinkristalliner Niederschlag auszufallen begann. Nach dem Abkühlen wurde das weiße Produkt abgenutscht, 2 mal mit 1 ml Eisessig gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 und Kaliumhydroxid getrocknet. Man erhielt 428 mg (70.9 % d. Th.) eines weißen, feinkristallinen Produkts, das bei 360°C noch nicht geschmolzen und in Wasser praktisch unlöslich war.

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$ (462.45) Ber. : N = 18.17 %

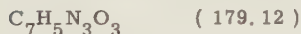
Gef. : N = 18.09 %

3.6. 2-Anilinobenzimidazole

5-Nitro-benzimidazolin-2-on (17) ⁷⁹⁾

In einem 1 l Rundkolben wurden 20 g (130 mmol) 1,2-Diamino-4-nitrobenzol ⁷⁸⁾ in einem Gemisch aus 470 ml Wasser und 40 ml konz. Salzsäure unter leichtem Erwärmen gelöst. Nach dem Erkalten auf

Raumtemperatur wurde in die Lösung unter kräftigem Rühren Phosgen eingeleitet. Nach etwa 2 min begann aus der Lösung ein gelbes Produkt auszufallen. Die Einleitung von Phosgen wurde 1 h fortgesetzt und überschüssiges Phosgen in 20proz. Natronlauge zersetzt. Das gelbe Produkt wurde abgenutscht, mit 100 ml Wasser gewaschen und getrocknet. In das Filtrat wurde erneut 1 1/2 h lang Phosgen eingeleitet, das ausgefallene Produkt abgenutscht, mit 100 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Die vereinigten Rohprodukte wurden zur Reinigung in 300 ml 2 N Natronlauge bei 80-90°C gelöst und in 320 ml kalte 2 N Salzsäure filtriert, wobei ein gelber Niederschlag entstand. Dieser wurde nach dem völligen Erkalten abgenutscht, mit 150 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 21.4 g (91.1 % d.Th.) eines leicht ockerfarbenen Produkts vom Schmp. 316-317°C. Nach dem Umlösen einer Probe aus Äthanol erhielt man gelbliche Nadeln, die einen Schmp. von 318°C zeigten (Schmp. Lit.: 308°C ⁷⁹). Im DC zeigte sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht ein löschender Fleck mit hRf 61.



2-Chlor-5-nitro-benzimidazol (18) ⁸¹⁾

8 g (44.6 mmol) (17) wurden in 160 ml Phosphoroxychlorid 1.5 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Durch die siedende Lösung wurde weitere 4.5 h ein kräftiger Strom von Chlorwasserstoff geleitet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert, der ölige Rückstand mit 120 ml Eiswasser versetzt und mit 2 N Ammoniakflüssigkeit auf pH 6 gebracht. Nach dem Erkalten wurde der Niederschlag abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Es resultierten 8,4 g grünes Rohprodukt, das in 150 ml konz. Salzsäure leicht erwärmt wurde. Die unlöslichen Bestandteile wurden abfiltriert und mit etwa 30 ml konz.

Salzsäure gewaschen. Das Filtrat und die Waschflüssigkeit wurden vereinigt und mit konz. Ammoniakflüssigkeit behandelt, bis der erste, gelbe Niederschlag auftrat. Nach starkem Kühlen wurde der aus unreinem Ausgangsmaterial bestehende, geringe Niederschlag abgenutscht und verworfen. Das Filtrat wurde weiter mit konz. Ammoniakflüssigkeit behandelt, bis es gerade noch sauer reagierte. Nach guter Kühlung wurde der blaßgelbe Niederschlag abgenutscht, 2mal mit je 50 ml Wasser gewaschen und getrocknet.

Nach raschem Umlösen aus etwa 180 ml 60proz. Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle erhielt man 5.3 g (60.0 % d.Th.) gelbes Pulver, das einen Schmp. von 221-223^oC zeigte (Schmp. Lit.: 222-223^oC; Ausbeute Lit.: 48.7 % d.Th. ⁸¹⁾).

Das DC zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen Fleck mit hRf 40.

$C_7H_4ClN_3O_2$ (197.57)

2-(4-Cyanoanilino)-5-nitrobenzimidazol (19a)

7 g (35.4 mmol) 2-Chlor-5-nitrobenzimidazol (18) und 4.19 g (35.4 mmol) 4-Aminobenzonitril (10) wurden in 170 ml Wasser suspendiert und nach Zugabe von 1.5 ml konz. Salzsäure 4 h unter Rühren und Rückfluß zum Sieden erhitzt. Unter fortgesetztem Rühren ließ man erkalten, machte mit konz. Ammoniakflüssigkeit alkalisch, saugte das gelbe Produkt ab und wusch mit Wasser neutral. Das Rohprodukt wurde in 200 ml Aceton suspendiert und 10 min kräftig gerührt. Nach dem Abnutschen wurde das Produkt in 100 ml Aceton aufgenommen und nochmals 10 min gerührt. Nach dem Abnutschen, Waschen mit Aceton und Trocknen verblieben 7.4 g (74.8 % d.Th.) gelbgrünes Pulver vom Schmp. 356-359^oC, das zur Weiterverarbeitung geeignet war. Eine zweimal aus Nitrobenzol umgelöste Probe (1 g/55 ml) zeigte einen Schmp. von 363^oC.

Im DC zeigte sich nach dem Besprühen mit bromhaltiger Natronlauge ¹⁰¹⁾ ein brauner Fleck mit hRf 31.

$C_{14}H_9N_5O_2$	(279.24)	Ber. : N = 25.07 %
		Gef. : N = 24.40 %

Das MS zeigte einen Molekülpeak m/e von 279.

5-Amino-2-(4-cyanoanilino)-benzimidazol (19b)

In 130 ml Eisessig wurden 5.58 g (20 mmol) (19a) suspendiert und zum Sieden erhitzt. Ohne daß Lösung eingetreten war, wurden 80 ml konz. Salzsäure zugegeben, wobei sofort eine klare Lösung entstand. Diese wurde mit 16.8 g (74.4 mmol) Zinn(II)-chlorid-dihydrat versetzt und 30 min unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand mit 100 ml eisgekühlter 5 N Natronlauge versetzt. Der Niederschlag wurde nach 30 min Rühren abgenutscht und mit Wasser neutral gewaschen. Zur Reinigung wurde der grüne Filtrerrückstand in 40 ml 2 N Salzsäure unter Erwärmen auf etwa 40°C gelöst, mit einer Spatelspitze Aktivkohle versetzt und warm filtriert. Das Filtrat wurde mit 2 N Ammoniakflüssigkeit alkalisch gemacht und nach dem Erkalten der Niederschlag abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Man erhielt 2.84 g (57.0 % d. Th.) eines olivgrünen Pulvers, das bei 133-135°C schmolz und zur Weiterverarbeitung geeignet war.

Eine aus 70proz. Äthanol umgelöste Probe zeigte keine Erhöhung des Schmelzpunktes.

Das DC mit dem Fließmittel Chloroform/Aceton/n-Butanol/konz. Ammoniakflüssigkeit 30 + 30 + 40 + 10 zeigte nach dem Besprühen mit 4-Dimethylaminobenzaldehydlösung einen gelben Fleck mit hRf 80.

9.7 mg Substanz (in Acetanhydrid): 0.620 ml 0.1 N HClO_4 in Dioxan,
F = 0.637

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5$ (249.26) Ber.: Äquiv.-Masse = 249.2
Gef.: Äquiv.-Masse = 245.6

Das MS zeigte einen Molekülpeak m/e von 249.

2-(4-Amidinoanilino)-5-aminobenzimidazol-trihydrochlorid (19c)

1.5 g (6.0 mmol) (19b) wurden in 120 ml über Calciumchlorid getrocknetem Chloroform suspendiert, 7 ml (120 mmol) absol. Äthanol zugefügt und in die Suspension in einer Gaswaschflasche bis zur Sättigung getrockneter Chlorwasserstoff eingeleitet. Anschließend schüttelte man in einer 0.375 l Sektflasche 9 d liegend mechanisch. Im IR-Spektrum einer Probe war nach dieser Zeit keine Nitrilbande bei 2250 cm^{-1} mehr sichtbar. Der grüne Niederschlag wurde abgenutscht, mit 50 ml trockenem Äther gewaschen und sofort in 120 ml mit getrocknetem Ammoniakgas gesättigtem, absol. Äthanol gelöst. In einer 0.375 l Sektflasche wurde nochmals 7 d liegend mechanisch geschüttelt, die braune Lösung i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit 300 ml trockenem Äther versetzt und 30 min trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Das hellbraune Produkt wurde über ein Hartfilter abgenutscht, mehrmals mit etwa 70 ml trockenem Äther gewaschen und in 20 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe einer Spatelspitze Aktivkohle wurde filtriert und das Filtrat mit 10 ml konz. Salzsäure versetzt. Zur Ausfällung wurde über Nacht auf -15°C gekühlt, das ausgefallene, ockerfarbene Produkt abgenutscht und 24 h über Phosphor(V)-oxid und KOH bei Raumtemperatur getrocknet. Nach weiterem 24-stündigem Trocknen in der Trockenpistole erhielt man 0.81 g (36 % d. Th.) pulverförmiges Produkt, das bei $282\text{--}285^\circ\text{C}$ unter Zersetzung schmolz. Die Wasserlöslichkeit bei Raumtemperatur betrug etwa 0.5 % (g/g).

Das DC zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen Fleck mit hRf 41.

9.3 mg Substanz: 1.08 ml 0.1 N HClO_4 in Dioxan, $F = 0.6805$

19.7 mg Substanz: 1.56 ml 0.1 N AgNO_3 , $F = 1.00$

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_6$ (375.66) Ber.: Äquiv.-Masse = 125.2 Cl = 28.31 %
Gef.: Äquiv.-Masse = 126.5 Cl = 28.02 %

5-Amino-2-[4-(2-imidazoliny)-anilino]-benzimidazol-di-
hydrochlorid (19d)

In einem 100 ml Erlenmeyerkolben wurden 1,5 g (6.0 mmol) (19b) in 35 ml Dimethylformamid gelöst und 20 ml Piperidin zugefügt. Dann wurde 4 h lang Schwefelwasserstoff eingeleitet, wobei sich der Ansatz erwärmte. Nach etwa 30 min begannen aus der Lösung Kristalle auszufallen, bis nach etwa 3 h der ganze Ansatz durchkristallisiert war. Man ließ 12 h bei Raumtemperatur stehen, versetzte mit 400 ml kaltem Wasser und saugte das ausgefallene grüne Thioamid unter Nachwaschen mit Wasser ab. Anschließend wurde das noch feuchte Produkt mit 15 ml Äthylendiamin 2 h unter Rückfluß auf etwa 110°C erhitzt. Die noch warme Lösung wurde in 400 ml Wasser gegossen, die dunkelgrüne Fällung abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und an der Luft getrocknet.

Die Base wurde in 15 ml 2 N Salzsäure gelöst, vom geringen, unlöslichen Rückstand abfiltriert und unter kräftigem Rühren mit 200 ml Aceton versetzt. Der grüne Niederschlag wurde über ein Hartfilter abgenutscht und 40 h i. Vak. über Phosphor(V)-oxid und KOH getrocknet. Man erhielt 72.5 mg (3.3 % d.Th.) eines dunkelbraunen Pulvers, das bei 360°C noch nicht geschmolzen war und eine Wasserlöslichkeit von etwa 5 % (g/g) bei Raumtemperatur zeigte.

Das DC zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen Fleck mit hRf 23.

9.7 mg Substanz: 0.90 ml 0.1 N HClO_4 in Dioxan, $F = 0.5733$

11.9 mg Substanz: 0.63 ml 0.1 N AgNO_3 , $F = 1.0252$

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_6$ (365.24) Ber.: Äquiv.-Masse = 182.6 Cl = 19.41 %
Gef.: Äquiv.-Masse = 188.1 Cl = 19.15 %

2-(4-Cyanoanilino)-5-guanidinobenzimidazol (19e)

In einem 250 ml Rundkolben wurden 9 g (36.1 mmol) (19b) in 90 ml Äthanol zum Sieden erhitzt. Ohne daß vollständige Lösung eingetreten war, fügte man 5.03 g (18.07 mmol) S-Methylisothioharnstoff⁸⁵⁾ zu und erhitzte die Suspension 8 h unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wurde das braune, kristalline Produkt abgenutscht, mit 20 ml Äthanol gewaschen und getrocknet. Es resultierten 5.55 g (45.2 % d.Th.) des Guanidinsulfats.

Zur Darstellung der Base löste man das Produkt in einem Gemisch aus 100 ml Wasser und 20 ml konz. Salzsäure bei 40-50°C, versetzte mit einer Spatelspitze Aktivkohle und filtrierte. Das Filtrat wurde mit konz. Ammoniakflüssigkeit alkalisiert, nach dem Erkalten der Niederschlag abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen erhielt man 4.6 g (43.7 % d.Th.) eines olivgrünen Produkts, das ab 280°C sinterte und sich bei 305-310°C zersetzte ohne klar zu schmelzen. Eine aus Wasser umgelöste, hellgrüne Probe zeigte einen Zersetzungspunkt von 307-311°C.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Methanol/Diäthylamin 80 + 20 + 10 zeigte nach dem Besprühen mit bromhaltiger Natronlauge einen braunen Fleck mit hRf 18.

17.6 mg Substanz: 0.975 ml 0.1 N HClO_4 , $F = 0.640$

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_7$ (291.29)

Ber.: Äquiv.-Masse = 291.2

Gef.: Äquiv.-Masse = 282.0

2-(4-Amidinoanilino)-5-guanidinobenzimidazol-trihydrochlorid (19f)

1.5 g (5.1 mmol) (19e) wurden in einer Gaswaschflasche in 200 ml über Calciumchlorid getrocknetem Chloroform suspendiert, mit 10 ml (172 mmol) absolutem Äthanol versetzt und in die Suspension trockenes Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung eingeleitet. Nach dem Überführen in eine trockene 0.375 l Sektflasche wurde 14 d lang liegend mechanisch geschüttelt. Das IR-Spektrum einer Probe zeigte keine Bande mehr bei 2250 cm^{-1} . Der grüne Niederschlag wurde über ein Hartfilter abgenutscht, mit 50 ml trockenem Äther gewaschen, sofort in eine trockene 0.375 l Sektflasche eingetragen und mit 200 ml mit getrocknetem Ammoniakgas gesättigtem, absolutem Äthanol versetzt. man schüttelte weitere 8 d lang mechanisch, versetzte mit 600 ml trockenem Äther, nutschte den grauen Niederschlag ab und wusch mit 50 ml Äther. Der Rückstand wurde mit 20 ml 2 N Salzsäure versetzt, worauf fast vollständige Lösung eintrat. Nach Zugabe von 10 ml Wasser wurde filtriert, das Filtrat mit 400 ml Aceton versetzt und auf -15°C gekühlt. Nach mehreren Stunden wurde das ausgefallene Produkt abgenutscht, mit Aceton gewaschen und getrocknet. Zur Reinigung wurde in 15 ml Wasser gelöst, mit einer Spatelspitze Aktivkohle versetzt, filtriert und mit 200 ml Aceton versetzt, worauf sich ein öliges Produkt abschied. Nach mehrstündigem Kühlen auf -15°C wurde das nunmehr feste Produkt abgenutscht, mit Aceton gewaschen und 24 h im Vakuumexsikkator über P_2O_5 und Kaliumhydroxid, danach 40 h in der Trockenpistole getrocknet. In einer Ausbeute von 0.95 g (44.1 % d. Th.) erhielt man ein ockerfarbenedes Produkt, das nach Sintern bei 270°C bei $318\text{--}320^\circ\text{C}$

unter Aufschäumen schmolz. Die Wasserlöslichkeit bei Raumtemperatur lag bei 7 % (g/g).

Im DC zeigte sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung unter UV-Licht ein Fleck mit hRf 38.

11.4 mg Substanz: 1.38 ml 0.1 N HClO_4 in Dioxan, $F = 0.577$

15.3 mg Substanz: 1.09 ml 0.1 N AgNO_3 , $F = 1.00$

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_8$ (417.70) Ber.: Äquiv.-Masse = 139.2 Cl = 25.46 %
Gef.: Äquiv.-Masse = 143.0 Cl = 25.25 %

3.7. 2-Phenylpyrazolo [1,5-a] benzimidazole

1-(4-Brom-2-nitrophenyl)-3-(4-bromphenyl)-pyrazol-5-on (20a)

14.4 g (62.0 mmol) 4-Brom-2-nitrophenylhydrazin⁸⁹⁾, 13.6 g (50.1 mmol) 4-Brombenzoylessigsäureäthylester^{90,91)} und 6.82 g (50.1 mmol) Natriumacetat-trihydrat wurden mit 20 ml Wasser und 100 ml Äthanol versetzt und 1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Man fügte 10 ml 5 N Natronlauge zu und erhitzte nochmals 1 h. Nach dem Erkalten wurde mit 150 ml Wasser verdünnt und mit 5 N Salzsäure schwach angesäuert. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Zur Reinigung wurde der rote Niederschlag in 100 ml Äther 5 min gerührt und abgenutscht. Dieser Vorgang wurde wiederholt, das Produkt mit Äther gewaschen und getrocknet. Man erhielt 13.9 g (63.1 % d.Th.') orangefarbener Kristalle, die um 190-193°C schmolzen und zur Weiterverarbeitung geeignet waren. Eine aus der etwa zehnfachen Menge Chlorbenzol umgelöste Probe zeigte den Schmp. von 192-193°C.

Im DC mit dem Fließmittel Chloroform/Aceton/Ameisensäure 70 + 29 + 1 zeigte sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-lösung im UV-Licht ein Fleck mit hRf 67.

35.3 mg Substanz: 1.62 ml 0.1 N AgNO_3 , F = 1.00

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (439.06) Ber.: Br = 36.39 %
Gef.: Br = 36.65 %

Das MS zeigte einen Molekülpeak m/e von 438/440.

1-(2-Amino-4-bromphenyl)-3-(4-bromphenyl)-pyrazol-5-on (20b)

In 200 ml Methanol wurden 10 g (22.7 mmol) (20a) gelöst, der Lösung eine Spatelspitze Raney-Nickel zugefügt und 15 ml (238 mmol) Hydrazinhydrat (80 %) zugetropft. Nach Aufhören der heftigen Gasentwicklung wurde 1 h unter Rückfluß erhitzt, nach dem Erkalten vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat vorsichtig mit 2 N Salzsäure neutralisiert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in 120 ml Wasser suspendiert. Nach dem Abnutschen und Trocknen wurde aus wenig Chlorbenzol umgelöst. Man erhielt 4.85 g (52.1 % d.Th.) eines rötlichen Produkts vom Schmp. 172-174°C. Das DC zeigte nach dem Besprühen mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd-lösung einen gelben Fleck mit hRf 40.

21.4 mg Substanz: 1.04 ml 0.1 N AgNO_3 , F = 1.00

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$ (409.07) Ber.: Br = 39.06 %
Gef.: Br = 38.82 %

Das MS zeigte einen Molekülpeak m/e von 408/410.

6-Brom-2-(4-bromphenyl)-pyrazolo [1,5-a] benzimidazol (21a)

5 g (12.2 mmol) (20b) wurden in 50 ml Eisessig gelöst und 4 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. auf 25 ml eingengt und die Lösung zur Ausfällung 12 h auf 0°C gekühlt. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit 5 ml Eisessig gewaschen und ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet. Man erhielt 2.01 g (42.1 % d. Th.) bräunlicher, feiner Kristalle, die bei 163-164°C schmolzen. Nach dem Umlösen einer Probe aus Eisessig stieg der Schmp. auf 165°C.

Das DC zeigte nach dem Besprühen mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd-lösung nach etwa 1 h einen violetten Fleck mit hRf 70.

18.9 mg Substanz: 0.97 ml 0.1 N AgNO₃ , F = 1.00

C ₁₅ H ₉ Br ₂ N ₃	(391.06)	Ber. : Br = 40.86 %
		Gef. : Br = 41.00 %

6-Cyano-2-(4-cyanophenyl)-pyrazolo [1,5-a] benzimidazol (21b)

2 g (5.11 mmol) (21a) und 4 g (44.6 mmol) Kupfer(I)-cyanid wurden fein miteinander verrieben, mit 10 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrtm Chinolin versetzt und in einem auf 210°C vorgeheizten Luftbad 1 h lang erhitzt. Die heiße, noch flüssige Schmelze wurde in 200 ml 2 N HCl gegossen und gerührt, bis eine feine Suspension entstanden war. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und in 50 ml Aceton suspendiert, wobei ein Teil in Lösung ging. Die Suspension wurde auf eine Säule mit Al₂O₃ "neutral" (4 x 12 cm) gegeben und mit etwa 700 ml Aceton eluiert. Das Eluat wurde in Fraktionen zu 50 ml aufgefangen, die dünnschichtchromatographisch reinen Fraktionen i. Vak. eingedampft und der braune Rückstand etwa 60 ml

80 proz. Äthanol umgelöst. Nach dem Abnutschen und Trocknen erhielt man 710 mg (49,3 %) eines hellbraunen, amorphen Produkts vom Schmp. 309-310°C.

Das DC zeigte im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck mit hRf 60.

2.286 mg Substanz/ml Tetramethylharnstoff = 0.0081 mol/l

C₁₇H₉N₅ (283,28)

Ber.: Mol.-Masse = 283,2

Gef.: Mol.-Masse = 282,2

Das MS zeigte einen Molekülpeak m/e von 283.

6-Amidino-2-(amidinophenyl)-pyrazolo [1,5-a] benzimidazol-
dihydrochlorid (21c)

0,5 g (1,76 mmol) (21b) wurden in 60 ml über Calciumchlorid getrocknetem Chloroform suspendiert, 3 ml (53 mmol) absol. Äthanol zugefügt und unter Feuchtigkeitsausschluß trockenes Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung eingeleitet. Die trübe Lösung wurde in eine 0,175 l Sektflasche überführt und liegend mechanisch geschüttelt. Nach 8 d zeigte das IR-Spektrum einer Probe keine Nitrilbande bei 2250 cm⁻¹ mehr.

Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert, der bräunliche Rückstand sofort in 60 ml mit trockenem Ammoniakgas gesättigtem, absol. Äthanol gelöst und nochmals 7 d in einer 0,175 l Sektflasche mechanisch geschüttelt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit 10 ml 2 N Salzsäure angeteigt und über ein Hartfilter unter zweimaligem Waschen mit je 2 ml 2 N Salzsäure abgenutscht. Zur Reinigung wurde das rohe Dihydrochlorid in etwa 15 ml Wasser gelöst, von den geringen, unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und das Filtrat unter Rühren mit etwa 200 ml Aceton versetzt. Die voluminöse Fällung

wurde abgenutscht, mit 20 ml Aceton gewaschen und 24 h im Vakuum-exsiccator über P_2O_5 und KOH getrocknet. Nach weiteren 24 h Trocknen in der Trockenpistole bei $95^{\circ}C$ erhielt man 290 mg (42.1 % d. Th.) bräunliches Produkt vom Schmp. $325-328^{\circ}C$ (Zers.).

Die Wasserlöslichkeit bei Raumtemperatur betrug etwa 2 % (g/g).

Das DC zeigte unter UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck mit hRf 52.

9.15 mg Substanz: 0.80 ml 0.1 N $HClO_4$ in Dioxan, $F = 0.5658$

13.43 mg Substanz: 0.67 ml 0.1 N $AgNO_3$, $F = 1.0252$

$C_{17}H_{17}Cl_2N_7$ (390.25) Ber.: Äquiv.-Masse = 195.1 Cl = 18.16%

Gef.: Äquiv.-Masse = 202.1 Cl = 17.94%

3.8. Erfolglose Versuche zur Herstellung von 5-(2-Benzimidazolyl-amino)-2-anilinobenzimidazolen

2-(4-Cyanoanilino)-5-formaminobenzimidazol (22)

Die Lösung von 1.5 g (6 mmol) (19b) in 5 ml Ameisensäure wurde 3 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und anschließend das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der grünliche Rückstand wurde mit 15 ml 2N Salzsäure angeteigt, scharf abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und bei $80^{\circ}C$ getrocknet. Es resultierten 1.5 g (90.3 % d. Th.) hellbraun gefärbte Substanz, die bei $225-230^{\circ}C$ schmolz und ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wurde.

Im DC mit dem Fließmittel Chloroform/Aceton/n-Butanol/konz. Ammoniakflüssigkeit 30 + 30 + 40 + 10 zeigte sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung unter UV-Licht ein Hauptfleck mit

hRf 59 neben zwei kleineren Flecken mit hRf 51 und hRf 39, die von mehrfach formylierten Produkten herrühren dürften.

IR (KBr): 1680 cm^{-1} (CO), 2220 cm^{-1} (CN), 3350 cm^{-1} (NH).

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$ (277.27)

2-(4-Cyanoanilino)-5-benzimidazolylisocyaniddichlorid (23)

3.1 g (11.1 mmol) (22) wurden in 40 ml Sulfolan (Tetramethylensulfon) gelöst, 1.5 g (11.1 mmol) Sulfurylchlorid und 30 ml Thionylchlorid, welches über Leinöl destilliert worden war, zugefügt und 8 h im siedendem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch mit der 10-fachen Menge trockenem Toluol versetzt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und gründlich mit Toluol gewaschen. Der dunkelgrüne Rückstand wurde dreimal in je 50 ml Chloroform suspendiert, jeweils 10 min gerührt und abgenutscht.

Nach dem Trocknen im evakuierten Exsiccator wog das hellgrüne Produkt 3.0 g (81.3 % d.Th.) und schmolz bei $210\text{-}212^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

Im DC mit dem Fließmittel Chloroform/Aceton/n-Butanol/konz. Ammoniakflüssigkeit 30 + 30 + 40 + 10 war nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung unter UV-Licht ein Fleck mit hRf 79 zu erkennen. Zur Gehaltsbestimmung wurde die Substanz in 2 ml 5 N NaOH und 20 ml Äthanol unter Erwärmen gelöst und nach dem Abkühlen mit 2 N HNO_3 angesäuert.

14.1 mg Substanz: 0.80 ml 0.1 N AgNO_3 , F = 1.0252

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_5$ (330.16) Ber. : Cl = 21.47 %

Gef. : Cl = 20.56 %

2-(4-Cyanoanilino)-5-isothiocyanatobenzimidazol (24)

2.0 g (8.0 mmol) (19b) wurden innerhalb von 10 min portionsweise zu einer kräftig gerührten Emulsion von 1.14 g (10 mmol) Thio-phosgen in 25 ml Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min gerührt, der Niederschlag abgenutscht, gründlich mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Umlösen aus Wasser erhielt man 1.2 g (51.5 % d.Th.) eines gelblich gefärbten Pulvers, das bei 225-227°C schmolz. Das DC zeigte nach dem Besprühen im UV-Licht einen Fleck mit hRf 38.

IR (KBr): 2150 cm⁻¹ (NCS), 2250 cm⁻¹ (CN), 3300 cm⁻¹ (NH)

C₁₅H₉N₅S (291.32)

N-(2-Amino-5-cyanophenyl)-N'-[2-(4-cyanoanilino)-5-benzimidazolyl] -
thioharnstoff (25)

1.6 g (5.5 mmol) (24) und 0.74 g (5.5 mmol) 3,4-Diaminobenzo-nitril wurden in 100 ml Äthanol 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde filtriert und das Filtrat i. Vak. bis zur Trockene eingedampft.

Zur Reinigung wurde das hellbraune Rohprodukt in etwa 12 ml Eisessig heiß gelöst, filtriert und das Filtrat über Nacht auf -10°C gekühlt. Das ausgefallene Produkt wurde abgenutscht, mit 2-3 ml eiskaltem Eisessig gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.9 g (38.6 % d.Th.) hellbraunes Pulver vom Schmp. 310°C (Zers.).

Das DC mit dem Fließmittel Chloroform/Aceton 8 + 2 zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen Fleck mit hRf 50.

IR (KBr): 1160 cm⁻¹ (CS), 2200 cm⁻¹ (CN), 3300 cm⁻¹ (NH)

3.545 mg Substanz/ml Tetramethylharnstoff = 0.0088 mol/l

$C_{22}H_{16}N_8S$ (424.46)

Ber. : Mol.-Masse = 424.4

Gef. : Mol.-Masse = 402.9

Erfolgreiche Versuche zur Herstellung von 5-(5-Cyano-2-benzimidazolyl-amino)-2-(4-cyanoanilino)-benzimidazol.

a) Aus 2-(4-Cyanoanilino)-5-benzimidazolylisocyaniddichlorid (23):

200 mg (0.6 mmol) (23) und 81 mg (0.6 mmol) 3,4-Diaminobenzonitril wurden in 5 ml Hexamethylenphosphorsäuretriamid (Hexametapol) gelöst und 90 min unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit 200 ml Äther versetzt, der Niederschlag abgenutscht und getrocknet. Das braune Produkt wurde mit 1 ml 5 N Natronlauge angeteigt, abgenutscht und mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen erhielt man 120 mg (50.7 % d.Th.) dunkelbraunes Produkt, das bei 360°C noch nicht geschmolzen war. Das DC mit dem Fließmittel Chloroform/Aceton/n-Butanol/konz. Ammoniakflüssigkeit 30 + 30 + 40 + 10 zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung unter UV-Licht einen Fleck mit hRf 20. Da die Substanz nicht verdampfbar war, zeigte das MS nur einige uncharakteristische Zerfallsspeaks.

3.500 mg Substanz/ml Tetramethylharnstoff = 0.0041 mol/l

Ber. : Mol.-Masse = 390.3

Gef. : Mol.-Masse = 853.7

b) Aus N-(2-Amino-5-cyanophenyl)-N'-[2-(4-cyanoanilino)-5-benzimidazolyl]-thioharnstoff (25) :

400 mg (0.94 mmol) (25) und 800 mg (2.94 mmol) Quecksilber(II)-chlorid wurden in 50 ml Acetonitril suspendiert und 24 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Der Niederschlag wurde nach dem Erkalten abgenutscht und in einer Mischung aus 70 ml Äthanol und 15 ml 3 N Salzsäure suspendiert. Zur Fällung des Quecksilbers wurde Schwefelwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet, 10 min aufgekocht und heiß filtriert. Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft, der trockene Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen, aufgekocht und heiß filtriert. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit 5 N Ammoniaklösung alkalisch gemacht und der Niederschlag abgenutscht. Es verblieben 80 mg (21.7 % d. Th.) eines schwach ockerfarbenen Produkts, das bei 219°C unter Aufschäumen schmolz.

Im DC mit dem Fließmittel Chloroform/Aceton 8 + 2 war nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung unter UV-Licht neben einem sehr kleinen Fleck von Ausgangsprodukt ein Fleck mit hRf 25 zu erkennen. Nachdem das MS keinen Peak bei m/e 390 zeigte, wurde die Substanz nicht weiter untersucht.

c) Aus 5-Amino-2-(4-cyano-anilino)-benzimidazol (19b) :

Zu der Suspension von 1 g (4.0 mmol) (19b) in 70 ml Wasser gab man 0.713 g (4.0 mmol) 2-Chlor-5-cyano-benzimidazol, 10 Tropfen konz. Salzsäure und erhitze die Mischung 6 h unter Rückfluß zum Sieden. Nach dem Erkalten alkalisierte man mit konz. Ammoniakflüssigkeit, nutschte das grüne Produkt ab, wusch mit Wasser nach und trocknete bei 100°C im Trockenschrank.

Im DC (Chloroform/Aceton/n-Butanol/konz. Ammoniakflüssigkeit 30 + 30 + 40 + 10) war nach dem Besprühen mit bromhaltiger Natronlauge lediglich Ausgangsprodukt sichtbar.

d) Aus 2-(4-Cyano-anilino)-5-guanidino-benzimidazol (19e):

300 mg (1.02 mmol) (19e) und 135 mg (1.02 mmol) 3,4-Diamino-benzonitril wurden in einem niedrigen 20 ml Becherglas 10 h in einem Ölbad auf 170-180°C erhitzt. Die erkaltete Schmelze wurde in einem Mörser verrieben und eine Probe dünnschichtchromatographisch geprüft. Es waren nur die Ausgangsprodukte sichtbar.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) J. WILLIAMSON, Exp. Parasitol. 12, 274 (1962)
- 2) G. EHRHART und R. RUSCHIG, Arzneimittel, Bd. 5,
Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße 1972
- 3) A. BURGER, Medicinal Chemistry, 3. Auflage, Teil I,
Verlag John Wiley & Sons, Inc., New York - London 1970
- 4) K. SCHERN und R. ARTAGAVEYTIA - ALLENDE,
Z. Immunitätsforsch. Exp. Ther. 89, 21 und 484 (1936)
- 5) N. v. JANCISO und H. v. JANCISO, Z. Immunitätsforsch.
Exp. Ther. 86, 1 (1935)
- 6) E.M. LOURIE und W. YORKE, Ann. Trop. Med. Parasitol.
31, 435 (1937)
- 7) H. KING, E.M. LOURIE und W. YORKE, Ann. Trop. Med.
Parasitol. 32, 177 (1938)
- 8) MAY & BAKER Ltd., A.J. EWINS und J.N. ASHLEY,
Brit. Pat. 510097 (1939)
ref. C.A. 34, 4079³ (1940)
- 9) J.N. ASHLEY, H.J. BARBER, A.J. EWINS, G. NEWBERY
und A.D.H. SELF, J. Chem. Soc. 1942, 103
- 10) H. JENSCH, Arzneim.-Forsch. 5, 634 (1955)
- 11) T.J. WATKINS und G. WOOLFE, Nature (London) 169, 506
(1952)
- 12) S.S. BERG, L. BRETHERICK, K. WASHBORN und
W.R. WRAGG, J. Chem. Soc. 1963, 4617 u. 4623
- 13) S.S. BERG, J. Chem. Soc. 1963, 3635
- 14) S. BANCE, H.J. BARBER und A.M. WOOLMAN,
J. Chem. Soc. 1943, 1

- 15) A. J. HENRY, Nature (London) 152, 690 (1943)
- 16) J. D. BOWER, F. F. STEPHENS und D. G. WIBBERLEY,
J. Chem. Soc. 1950, 3341
- 17) O. DANN, E. HIEKE, H. HAHN, H. -H. MISERRE,
G. LÜRDING und R. RÖSSLER, Justus Liebigs Ann. Chem.
734, 23 (1970)
- 18) O. DANN, G. BERGEN, E. DEMANT und G. VOLZ,
Justus Liebigs Ann. Chem. 749, 68 (1971)
- 19) O. DANN, G. BERGEN, E. DEMANT und G. VOLZ,
Justus Liebigs Ann. Chem. 749, 87-89 (1971)
- 20) H. LOEWE, J. URBANIETZ, Arzneim. Forsch. 24, 1927
(1974)
- 21) E. WALKENHORST, Diss. Erlangen 1970
- 22) R. FERNBACH, Diss. Erlangen 1969
- 23) H. LOEWE und J. URBANIETZ, Intern. Congr. Chemotherap.,
Proc., 3rd, Stuttgart 2, 1952 (1963)
ref. C.A. 66, 1457 (1967)
- 24) H. LOEWE und J. URBANIETZ, D.B.P. 1 241 832 v.
7.6.1967, ref. C.A. 68, 49639h (1968)
- 25) H. LOEWE, J. URBANIETZ und H. MIETH, Intern. Congr.
Chemotherap., Proc., 5th, 2, 645 (1967)
ref. C.A. 70, 47042a (1967)
- 26) H. FICK, Diss. Erlangen 1971
- 27) D. ZEH, Diss. Erlangen 1975
- 28) C. WILHELM, Diss. Erlangen 1974
- 29) G. KALIWODA, Diss. Erlangen 1976
- 30) R. S. BORNSTEIN und J. W. YARBRO, J. Surgic. Oncol.
2, 393 (1970)

- 31) O.C. WALLIS, J. Protozol. 13, 234 (1966)
- 32) J.D. GERATZ, M. C.-F. CHENG und R.R. TIDWELL,
J. Med. Chem. 18, 477 (1975)
- 33) P. WALSMANN, H. HORN, H. LANDMANN, F. MARKWARDT,
J. STÜRZEBECKER und G. WAGNER, Pharmazie 30, 386
(1975)
- 34) H. LOEWE, Vorlesung Erlangen 1976
- 35) H. HÖRLEIN, Medizin und Chemie, Bd. IV, S. 7,
Verlag Chemie, Berlin 1942
- 36) Farbwerke HOECHST AG, Fr. 1,519,964 (Cl. C 07d, A 61k)
5. Apr. 1968
ref. C.A. 71, P 81418h (1969)
- 37) C.A. 75, P 5898 g (1973)
- 38) A.W. HOFMANN, Chem. Ber. 12, 1130 (1879)
- 39) A. HUGERSHOFF, Chem. Ber. 36, 3126 (1903)
- 40) G.M. DYSON, R.F. HUNTER und C. SOYKA, J. Chem. Soc.
1929, 458
- 41) C.H. TRABERT, Arch. Pharm. 294, 246 (1961)
- 42) M.T. BOGERT und L.E. WISE, J. Am. Chem. Soc.
32, 1494 (1910); 34, 694 (1912)
- 43) A. FRICKE, Chem. Ber. 7, 1322 (1874)
- 44) M.O. FAROOQ und R.F. HUNTER, Rec. Trav. Chim.
Pays-Bas 54, 122 (1935)
- 45) S. HÜNIG, H. LEHMANN und G. GRIMMER, Justus Liebigs
Ann. Chem. 579, 81 (1953)
- 46) R.F. HUNTER, J. Chem. Soc. 1930, 127

- 47) R.J. HARDER, U.S.-Pat. 3 184 471, May 18, 1965
ref. C.A. 63, 4305-6 (1965)
- 48) Inorganic Syntheses, Vol. 5, 122, McGraw-Hill Book Comp., Inc.,
New York, Toronto, London 1957
- 49) C.D. CAMPBELL und C.W. REES, J. Chem. Soc. C 1969, 742
- 50) F. KROLLPFEIFFER, A. ROSENBERG und C. MÜHLHAUSEN,
Justus Liebig's Ann. Chem. 515, 113 (1935)
- 51) R. TRAVE und G. BIANCHETTI, Atti. Accad. naz. Lincei,
Rend. Classe Sci. fis. mat. nat. 28, 652 (1960)
ref. unter 49)
- 52) F. ULLMANN und F. MAUTHNER, Chem. Ber. 36, 4027 (1903)
- 53) W. KNOBLOCH, Chem. Ber. 91, 2559 (1958)
- 54) S.H. DANDEGAONKER und D. SHASTRI, Monatsh. Chem.
96 (2), 614 (1965)
- 55) T. ZINCKE und H. ARZBERGER, Justus Liebig's Ann. Chem.
249, 361 (1888)
- 56) N.I. TARASEVICH, Vestnik Moskov. Univ. 3 No.10, 161 (1948)
ref. C.A. 44, 5759i (1950)
- 57) Organic Syntheses, Coll. Vol. I, 514, Verlag John Wiley & Sons,
Inc., New York 1948
- 58) ULLMANN's Enzyklopädie der technischen Chemie,
3. Aufl., Bd. 12, S.763, Verlag Urban & Schwarzenberg,
München - Berlin 1960
- 59) T.A.M. SASAJIMA und Y. WATANABE, Yakugaku Zasshi
85, 962 (1965)
ref. C.A. 64, 5069f (1966)
- 60) Organikum, 8. Aufl., S. 185, VEB Deutscher Verlag der
Wissenschaften, Berlin 1968

- 61) A.N. MELDRUM und M.M. PATEL, J. Indian Chem. Soc.
5, 91 (1928)
- 62) D.E. PEARSON und C.A. BUCHLER, Chem. Rev.
74, 45 (1974)
- 63) P.N. PRESTON, Chem. Rev. 74, 279 (1974)
- 64) T. SEKI, M. KOMATSU, M. SASAJIMA, Y. WATANABE und
Y. NAKAYAMA, Yakugaku Zasshi 82, 1620 (1962)
ref.: C.A. 59, 1616 h (1963)
- 65) H.H. HODGSON und F. HEYWORTH, J. Chem. Soc. 1949, 1131
- 66) A. RULE, J. Chem. Soc. 99, 558 (1911)
- 67) Y. TAKIKAWA und S. TAKIZAWA, Techn. Rep. of Iwate
university, 1971, 5, 59 (Eng.)
- 68) L. BARKENBUS, E.B. FRIEDMAN und R.K. FLIEGE,
J. Am. Chem. Soc. 49, 2549 (1927)
- 69) R. ANDREASCH, Monatsh. Chem. 18, 68 (1897)
- 70) W.R. WALDRON und E.E. REID, J. Am. Chem. Soc.
45, 2399 (1923)
- 71) M. CLAASZ, Chem. Ber. 45, 2424 (1912)
- 72) J. STEWART, J. Chem. Soc. 121, 2560 (1922)
- 73) C.M. SUTER, The Organic Chemistry of Sulfur, S. 658-773,
Verlag J. Wiley & Sons, Inc., New York 1948
- 74) A. PINNER, Die Imidoäther und ihre Derivate,
Verlag Oppenheim, Berlin 1892
- 75) HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie,
9, S. 243, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1955
- 76) C.K. BANKS, J. Am. Chem. Soc. 66, 1127 und 1131 (1944)

- 77) E.H. RODD, Chemistry of Carbon Compounds IVa,
Heterocyclic Compounds, Amsterdam 1956 (Elsevier)
- 78) Organic Syntheses, Vol. 21, S. 20, Verlag John Wiley & Sons,
Inc., New York 1941
- 79) O. KYM und L. RATNER, Chem. Ber. 45, 3243 (1911)
- 80) R.L. CLARK und A.A. PESSOLANO, J. Am. Chem. Soc.
80, 1657 (1958)
- 81) D. HARRISON, J.T. RALPH und A.C.B. SMITH,
J. Chem. Soc. 1963, 2930
- 82) Dr. A. Wander AG, Neth. Appl. 6,505,224 (Cl.C 07d),
Oct. 25, 1965
ref. C.A. 64, 19638h (1966)
- 83) R.H. McKEE, Am. Chem. J. 26, 221 (1901)
- 84) F. TURBA und K. SCHUSTER, Hoppe Seyler's Z. Physiol.
Chem. 283, 27 (1948)
- 85) Organic Syntheses, Coll. Vol. II, S.411, Verlag J. Wiley
& Sons, Inc., New York 1948
- 86) T.S. BUCK, R. BALTZLY und C.W. FERRY, J. Am. Chem.
Soc. 64, 2232 (1942)
- 87) K.H. MENZEL, R. PÜTTNER und G. WOLFRUM, Angew.
Chem. 74, 839 (1962)
- 88) K. LOEFFLER und K.H. MENZEL, Agfa AG, Belg. 621,241
Nov. 30, 1962
ref. C.A. 59, 7535c (1963)
- 89) A. BISCHLER und S. BRODSKY, Chem. Ber. 22, 2816 (1889)
- 90) W.J. HALE und L. THORP, J. Am. Chem. Soc. 35, 270
(1913)

- 91) V.H. WALLINGFORD, A.H. HOMEYER und D.M. JONES,
J. Am. Chem. Soc. 63, 2252 (1941)
- 92) D. BALCOM und A. FÜRST, J. Am. Chem. Soc. 75,
4334 (1953)
- 93) H. LOEWE, Privatmitteilung
- 94) M.D. FARROW und C.K. INGOLD, J. Chem. Soc. 125,
2546 (1924)
- 95) E. KÜHLE, B. ANDERS und G. ZUMACH, Angew. Chem.
79, 663 (1967)
- 96) D.B. MURPHY, J. Org. Chem. 29, 1613 (1964)
- 97) A. MOHSEN, M.E. OMAR, M.S. RAGAT, A.M. FARGHALY
und A.M. BARGHASH, Pharmazie 31, 348 (1976)
- 98) HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie,
9, S. 875. G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1955
- 99) E. STAHL, Dünnschichtchromatographie, ein Laboratoriums-
handbuch, Springer-Verlag, Berlin 1967
- 100) H. AUTERHOFF und K.A. KOVAR, Identifizierung von
Arzneistoffen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH,
Stuttgart 1971
- 101) Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papierchromato-
graphie, E. Merck AG, Darmstadt
- 102) L. GATTERMANN und H. WIELAND, Die Praxis des orga-
nischen Chemikers, Verlag W. de Gruyter & Co., Berlin
1959
- 103) Organic Syntheses, Vol. 30, S. 56, Verlag John Wiley & Sons,
Inc., New York 1950

LEBENS LAUF

22. 9. 1944	Geboren in Themar/Thür. als erstes von drei Kindern; Vater: Dr. Dr. hc. Erich Schäfer, Universitätsprofessor; Mutter: Marianne Schäfer, geb. Hockauf.
Sept. 1951 - Juli 1965	Besuch der Rudolf Steiner-Schule in Nürnberg
20. 7. 1965	Abitur an der Rudolf Steiner-Schule in Nürnberg
Okt. 1965 - Sept. 1967	Apothekerpraktikant in der Apotheke Lorenzstr. 19, Nürnberg, und in der Maximilian-Apotheke, Nürnberg.
15. 9. 1967	Pharmazeutische Vorprüfung in Ansbach
Nov. 1967 - Juli 1971	Studium der Pharmazie in Erlangen
12. 11. 1971	Pharmazeutische Staatsprüfung in Erlangen
15. 11. - 31. 12. 1971	Kandidat in der Marien-Apotheke, Gößweinstein
2. 1. - 31. 5. 1972	Kandidat und approbierter Mitarbeiter in der Maximilian-Apotheke, Nürnberg
11. 1. 1972	Approbation als Apotheker
Juni- Sept. 1972	Wehrdienst als Stabsapotheker bei der Bundeswehr
ab 1. 10. 1972	Doktorand und wissenschaftliche Hilfskraft bei Professor Dr. O. Dann am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg
12. 1. 1973	Eheschließung mit Gisela Steiner aus Nürnberg
ab 1. 7. 1973	Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hög, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990